



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALOPESİ AREATA'DA FRAKSİYONEL ER:YAG LAZERİN
ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Tanakol

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Zekayi Kutlubay

İSTANBUL – 2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle üzerimde büyük emekleri olan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Server Serdaroğlu olmak üzere, uzmanlık tezimin yazılışı sürecinde bana destek olan sevgili hocam Doç. Dr. Zekayi Kutlubay'a ayrıca müteşekkirim.

Sayın Prof. Dr. Yalçın Tüzün'e, sayın Prof. Dr. Ertuğrul Hasbi Aydemir'e, sayın Prof. Dr. Burhan ENGİN'e, sayın Uzm. Dr. Özge Aşkın'a teşekkürlerimi ve saygılarımı iletmeyi borç bilirim.

Burada geçirmiş olduğum birbirinden güzel yıllar boyunca beraber çalıştığım asistan dostlarıma teşekkür ediyorum.

Son olarak tüm yaşamım boyunca beni destekleyen ve bu noktaya gelmemde en büyük pay sahibi aileme sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

| | |
|--|------|
| ÖNSÖZ | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| KISALTMALAR | iv |
| TABLO LİSTESİ | vi |
| ŞEKİL LİSTESİ | vii |
| RESİM LİSTESİ | viii |
| ÖZET | ix |
| ABSTRACT | x |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Kıl Sikluslu Döngüsü | 3 |
| 2.2. Tarihçe | 4 |
| 2.3. Epidemiyoloji | 4 |
| 2.4. Etiyoloji ve Patogenez | 4 |
| 2.5. Otoimmünite | 7 |
| 2.6. Emosyonel Stres | 8 |
| 2.7. Diğer Faktörler | 8 |
| 2.8. Klinik | 10 |
| 2.9. Tanı | 12 |
| 2.9.1. Histopatoloji | 12 |
| 2.10. Tedavi | 14 |
| 2.10.1. Topikal Tedaviler | 14 |
| 2.10.1.1. Minoksidil | 15 |
| 2.10.1.2. <i>Antralin</i> | 16 |
| 2.10.1.3. Topikal İmmunoterapi | 17 |
| 2.10.1.4. Kalsinörin İnhibitörleri | 18 |
| 2.10.2. Sistemik Tedaviler | 19 |
| 2.10.2.1. Sistemik Kortikosteroidler | 19 |
| 2.10.2.2. Siklosporin | 19 |
| 2.10.2.3. Fototerapi | 20 |

| | |
|---|-----------|
| 2.10.2.4. Azatiyopürin | 21 |
| 2.10.2.5. Sülfasalazin | 21 |
| 2.10.2.6. Biyolojik Tedaviler | 22 |
| 2.10.2.7. Prostaglandin Analogları | 22 |
| 2.10.3. Diğer Tedaviler | 22 |
| 2.10.3.1. Kriyoterapi | 22 |
| 2.10.3.2. Psikososyal Destek | 23 |
| 2.10.3.3. JAK inhibitörleri | 23 |
| 2.11. Ayırıcı Tanı | 24 |
| 2.12. Prognoz | 25 |
| 2.13. Lazer | 26 |
| 2.13.1. Nd: YAG Lazer | 29 |
| 2.13.2. Aleksandrite Lazer | 30 |
| 2.13.3. Argon Lazer | 30 |
| 2.13.4. Ruby Lazer | 30 |
| 2.13.5. CO ₂ Lazer | 30 |
| 2.13.6. Excimer Lazer | 30 |
| 2.13.7. Pulse Boya Lazer | 30 |
| 2.13.8. Diod Lazer | 31 |
| 2.13.9. Er: YAG Lazer | 31 |
| 2.13.10. Düşük Güçte Lazer Tedavisi | 31 |
| 2.13.11. Lazerin saça olan etkileri | 32 |
| 2.14. Saç Hastalıklarında Tanısal Yöntemler | 35 |
| 2.14.1. Çekme Testi | 35 |
| 2.14.2. Saç Dökülmesinde Kantitatif Analiz | 35 |
| 2.14.3. Mikroskopik saç analizi | 35 |
| 2.14.4. Fototrikogram | 35 |
| 2.14.5. Global Fotoğraflama | 35 |
| 3. HASTALAR VE YÖNTEM | 36 |
| 4. BULGULAR | 39 |
| 5. TARTIŞMA | 45 |
| 6. SONUÇ | 50 |
| 7. KAYNAKLAR | 51 |

KISALTMALAR

| | |
|-----------------------------------|---|
| Er:YAG | : Erbium doped Yttrium-Aluminium-Garnet |
| PUVA | : Psoralen ultraviyole A |
| nm | : nanometre |
| FDA | : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi |
| A.D | : Milattan sonra |
| HLA | : İnsan lökosit antijeni |
| IL | : İnterlökin |
| TNF α | : Tümör nekrotizan faktör alfa |
| CTLA4 | : Sitotoksik T lenfosit antijeni 4 |
| IKZF 4 | : İkaros ailesi çinko parmak 4 |
| IL-2 RA | : IL-2 reseptör A |
| ULBP | : UL 16 bağlayıcı protein |
| CGRP | : Kalsitonin gen ilişkili peptit |
| MHC 1 | : major doku uyum kompleksi 1 |
| IFN γ | : İnterferon gamma |
| KLRK1 | : Öldürücü hücre lektin benzeri reseptör K1 |
| NKG2D | : Doğal katil grup 2D |
| CXCL | : CXC kemokin ligand |
| CXCR3 | : CXC kemokin reseptör |
| CRH | : Kortikotropin salgılatıcı hormon |
| CRH-R β 2 | : Kortikotropin salgılatıcı hormon reseptör β 2 |
| VIP | : vazoaktif intestinal peptid |
| VPAC1 | : vazoaktif intestinal peptid reseptör 1 |
| TNF α | : Tümör Nekroz Faktör α |

| | |
|-----------------------|---|
| CMV | : Sitomegalovirüs |
| HIV | : İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü |
| Ig | : İmmunglobulin |
| Cm | : Santimetre |
| Mm | : milimetre |
| DPCP | : Difenil siklopropenon, |
| SADBE | : skuarikasit dibutilester |
| DNCB | : dinitroklorobenzen |
| DEBR | : (Dundee kel denek sıçanı) |
| DBUVB | : Dar bant ultraviyole B |
| UVA1 | : ultraviyole A1 |
| PG | : Prostaglandin |
| JAK | : Janus Kinaz |
| PAS | : Periyodik asit- Schiff |
| ND | : YAG: <i>neodymium: yttrium-aluminium-garnet</i> |
| W | : Watt |
| Hz | : Hertz |
| µs | : Mikrosaniye |
| ms | : Milisaniye |
| mm | : milimetre |
| cm² | : Santimetre kare |
| PDL | : Pulsed dye lazer |
| KTP | : Potasyum- titanil –fosfat |
| CO2 | : Karbondiyoksit |
| Dna | : Deoksiribonükleikasit |
| ATP | : Adenozin trifosfat |

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Lazer terimleri, anlamları ve birimleri | 28 |
| Tablo 2. Lazerler, dalga boyları ve kullanıldıkları endikasyonlar | 29 |
| Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri | 39 |



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Çalışma grubu cinsiyet dağılımı | 40 |
| Şekil 2. Hastaların daha önce kullandıkları tedavilerin dağılımı | 40 |
| Şekil 3. Lezyon lokalizasyonuna göre hastaların dağılımı | 41 |



RESİM LİSTESİ

Sayfa No:

| | |
|--|----|
| Resim 1. Fraksiyonel Er:YAG lazer (fotona SP Spectro) | 37 |
| Resim 2. Lazer başlığı PSO ₂ (Fraksiyonel Er:YAG lazer başlığı) | 38 |
| Resim 3. 24 no'lu hastanın lazer tedavisinden önceki fotoğrafı ve 4 ay sonraki fotoğrafı | 42 |
| Resim 4. 4 no'lu hastanın lazer tedavisi öncesi ve tedaviden 4 ay sonraki fotoğrafı | 43 |
| Resim 5. 7 no' lu hastanın tedavi öncesi ve tedaviden 4 ay sonraki resmi..... | 44 |

ÖZET

Alopesi areata, vücut ve saç kıllarında geri dönüşümlü dökülmeye neden olabilen ve kozmetik açıdan hastaların yaşam kalitesini etkileyebilen bağışıklık sistemi hastalığıdır. Toplumun yaklaşık % 0,1- %0,2'sini tutan hastalık etkilenen bireylerin hayatında ciddi bir yer teşkil edebilmektedir. Hastalığın otoimmün mekanizmasının tam olarak çözülememiş olması, bugüne kadar hastalığı sonlandırabilecek etkin bir tedavi bulunamamasına neden olmuştur. Biz bu çalışmada fraksiyonel Er: YAG lazerin saçlı deri ve sakal bölgesinde yerleşmiş alopesi areatadaki etkinliğini prospektif bir çalışma kurgulayarak göstermeyi amaçladık. Ortalama yaşı $31,16 \pm 11,28$ olan, yaş aralığı 19-55 yaş arasında değişen, en az 3 ay süreyle sistemik ve/ veya topikal tedavi almış ve tedavilere dirençli, 19 erkek 6 kadın toplam 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların alopesik plaklarına ayda bir kere toplam 3 kere fraksiyonel Er:YAG lazer (FOTONA Spectro) 1200 mJ dozunda, LP (Long Pulse) modunda, PSO_2 başlıkla, 4mm 'prob' çapıyla, 6 Hz frekansla, 1 atım uygulandı. Çalışmaya katılan hastaların tedaviden önce fotoğrafları Cannon (450D DS126181) makinesiyle çekildi. Tedaviden 4 ay sonra hastaların tekrar fotoğrafları çekildi; tedavi öncesi ve sonrası terminal kıl çıkışı arasındaki farkın oranı kaydedildi. Ayrıca 4.ayda hasta memnuniyet skalası ile tedaviyi değerlendirmeleri istendi. Skala 0 dan başlayıp (memnun değil), 5 puan (çok memnun) arasında yer almaktaydı. Lazer tedavisinden 4 ay sonraki ortalama yanıt $\% 17,4 \pm 3,5$ ($p= 0.022$) yeni saç çıkışı olarak saptanmıştır. Memnuniyet anketinde ortalama puanın $1,84 \pm 2,2$ olduğu saptandı. Çalışmamız, aktif olmayan dönemde sakal ve saçta sınırlı alopesi areatada fraksiyonel Er: YAG lazerin alternatif bir tedavi seçeneği olarak denenebileceğini gösterdi. İleride daha çok vaka ile yapılacak çalışmalarda tedavi etkinliği daha net olarak ortaya konacaktır.

ABSTRACT

Alopecia areata is an immune system disease that can cause reversible loss of body and scalp hair and can affect the quality of life of the patients in terms of cosmetics. The disease, which accounts for approximately 0,1% to 0,2% of the population, can be a serious part of the life of the affected individuals. The fact that the autoimmune mechanism of the disease has not been fully solved has led to the failure to find an effective treatment to date which could end the disease. In this study, we aimed to demonstrate the efficacy of fractional Er: YAG laser in the alopecia areata in the scalp and beard region by constructing a prospective study. Twenty-five patients (19 male, 6 female) aged between 19 and 55 years with a mean age of $31,16 \pm 11,28$ years, who received systemic and/ or topical treatment for at least 3 months and were resistant to treatment, were enrolled into the study.

Once a month for a total of 3 times fractional Er: YAG laser (FOTONA Spectro) were applied at a dose of 1200 mJ, LP (Long Pulse) mode, 6 Hz frequency, with PSO2 head, 4 mm 'probe' diameter, 1 pulse to the alopecic plaques of the patients. The photographs of the patients participating in the study were taken with Cannon (450D DS126181) before treatment. Four months after the treatment, the patients were again photographed and the difference between pre- and post- treatment rate of terminal hair growth was recorded. In addition, patients were asked to evaluate the treatment by using the patient satisfaction scale at 4th month which was rated from 0 (not satisfied) to 5 (very satisfied). The mean response rate as new terminal hair growth after 4 months of laser treatment was found $17,4 \pm 3,5\%$ ($p = 0,022$). It was found that the mean score in the satisfaction survey was detected as $1,84 \pm 2,2$. Our study showed that fractional Er: YAG laser can be tried as an alternative treatment option in non-active beard and hair-limited alopecia areata. In future studies with more cases the treatment effectiveness will be clarified more clearly.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alopesi areata, sikatrisyel olmayan genellikle saç foliküllerini etkileyen bazen tırnakları da tutabilen kronik inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır (1, 2). Mekanizması bugün bile aydınlatılamamış olan bu hastalığın etiolojisinde multigenetik süreçlerle oluşan kalıtım (2, 3) dışında immunolojik etkenler ve infeksiyöz ajanlar gibi çevresel faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir (4). Hastalığın otoimmün mekanizmasının oluşmasında peribulber intrafoliküler CD4 ve CD8 T hücreleri, Langerhans hücreleri ve makrofajları içeren mononükleer hücre infiltratının neden olduğu enflamasyonun neden olduğu distrofik anajen evrenin oluşmasının rol oynadığı düşünülmektedir (5). Alopesi areata, cinsiyet ve ırk farkı gözetmeksizin toplumun %0,1-0,2'sini etkilemektedir (6). Hastalık kronik ataklarla seyrederek ve nüks etme özelliğine sahiptir. Alopesi areata, hastaların yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır.

Hastalığın tedavisinde birçok seçenek mevcuttur. Tedavide başarısızlık nadir olmayan bir durumdur. Başarılı bir tedavi sonrası nüks oranı oldukça yüksektir (7). Hastalığın tedavisinde tutulumun ciddiyetine göre karar verilir (8).

Topikal steroidler (9), intralezyonel kortikosteroid uygulamaları (10), sistemik kortikosteroid uygulamaları (11), topikal immunoterapiler (12), topikal antralin (13), topikal takrolimus (14), topikal pimekrolimus (15), topikal minoksidil (16), topikal bimatoprost (17), topikal ve sistemik siklosporin (18), fototerapi (PUVA) (19), tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörleri (20) tedavide kullanılan ajanlardır. Ayrıca son yıllarda trombositten zengin plazma (PRP) (21), Janus kinaz inhibitörleri (22), 308 nm *excimer* lazer (23) ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Fakat tüm bu tedavilerin etkinliğinin kanıtlanması için daha çok kontrollü randomize çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca alopesi areataya neden olan mekanizmanın tam olarak çözülemeyişi tedavi etkinliğinin standartlaştırılmasına engel olmaktadır. Tam anlamıyla tedavi edici ve koruyucu bir ajanın bulunamaması hekimleri alopesi areatada yeni tedavi yöntemleri araştırmaya yöneltmektedir.

Son yıllarda lazer teknolojilerinin gelişmesi ve alopesi areatada başarılı bir şekilde kullanılmaya başlanması tedavide yeni bir umut, hastalığın etki mekanizmasının temellerini anlamak amacıyla yeni bir bakış açısı oluşturacaktır.

Düşük güçte lazer uygulamasının saç stimülasyonu üzerine etkisi ilk defa hayvan deneyi sırasında gösterilmiş olup 694 nm *ruby* lazer kullanılmıştır (24). Ayrıca hipertrikoz amacıyla lazer tedavisi alan hastalarda gelişen paradoksal hipertrikoz, lazerin olası kıl folikülü stimülasyonunu uyardığını düşündürmüştür (25).

Düşük güçte lazer tedavileri 2007 yılında erkek tipi; 2011 yılında ise kadın tipi saç dökülmesinde FDA onayı almıştır. Lazer stimülasyonu, telogen kıl foliküllerinin anagen faza geçişini uyarır, anagen faz süresini uzatır. Aktif anagen saç foliküllerinin proliferasyonunu artırır. Prematüre katagen evre gelişimini engeller (26). Başka bir çalışmada lineer polarize infrared lazer tedavisi 15 alopesi areata hastasında kullanılmış olup 600- 1600 nm dalga boyunda polarize infrared radyasyon, her hafta veya 2 haftada bir 3 dakika boyunca mevcut alopesik makül üzerinde %50 vellus kıl oluşumu sağlanana kadar uygulanmıştır (27). Bir sene sonrasında lezyonların tamamen gerilediğinin görülmesi, düşük güçte lazer tedavisinin saç çıkışını hızlandırdığını düşündürmüştür. On altı hastadan oluşan bir çalışma grubunda kullanılan pulse 604 nm dalga boyunda *infrared* diod lazer ile yeni saç çıkışında %94 başarı sağlanmıştır (28). Tedavi sırasında yan etki görülmemiştir.

Fraksiyonel 2940-nm Erbium: YAG lazer hedef kromoforu su olan ablatif bir lazer türüdür. Son yıllarda saç stimülasyonu üzerinde olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Deri soyma işleminde de kullanılan bu invaziv yöntemin selektif fototermoliz etkisinden yararlanılarak elde edilen minimal doku hasarı yoluyla epidermis ve retiküler dermiste kollajen oluşumu uyarılır. Daha önce yapılan bir hayvan çalışmasında fraksiyonel Er: YAG lazerin *wnt 10b* ve β - *katenin* ekspresyonuyla anagen evredeki saçların sayısını arttırarak saç uzamasını uyardığı gösterilmiştir (29).

Alopesi areatada kesin bir tedavi edici yöntemin olmaması yeni seçeneklerin arayışına neden olmaktadır. Lazer teknolojilerinin dermatoloji alanında kullanılmasıyla beraber görülen etkiler kıl oluşumunun uyarılmasını destekler niteliktedir. Bu konuda daha önce yapılan sınırlı araştırmalar mevcut olup farklı lazer türleriyle elde edilecek etkilerin araştırılması ve karşılaştırılması gelecekte standart tedavilerin arasına lazeri de almamızı sağlayabilir. Ablatif lazerlerin alopesi areatada etkinliğinin saptanmasına yönelik yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada, fraksiyonel Er: YAG lazerin, saçlı deri ve sakal bölgesi yerleşimli alopesi areatada etkinliğini prospektif olarak değerlendirmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

Alopesi areata; saçlarda sikatrisyel olmayan, saç dökülmesi yapan ve değişik büyüklüklerde oval yuvarlak iyi sınırlı alopesik yamalarla karakterize otoimmün bir hastalıktır (30). Geri dönüşüm potansiyeli olan bu hastalık idiopatiktir. Nüksler ve iyileşme ataklarıyla seyreden organ spesifik otoimmunitenin sonucu oluşur (31, 32). Bazen saç dışında kaş, kirpik, vücut kılları ve tırnakları da etkileyebilen bu hastalık için kesin bir tedavi mevcut değildir.

2.1. Kıl Siklusu Döngüsü

Bir insanda yaklaşık 5 milyon kıl folikülü vardır. Bu kıl foliküllerinin önemli bir kısmı saçlı deride bulunur. Bu yapılar, embriyonik hayatın 9. haftasında belirir. Sırasıyla kaş, üst dudak ve çene olmak üzere kıl folikülü oluşumu gözlenir. Dördüncü ayda vücudun diğer bölgelerinde lanugo tüy oluşumu gözlenir. Doğum sırasında saçlı deri, kaş, kirpikler dışındaki bölgelerde kısa ince vellus kılları bulunur. Vellus kıllar kısa ve genelde pigmentsizdir. Terminal kıllar ise kalın, uzun ve pigmentlidir (33).

Kıl folikülleri çeşitli sitokinler, hormonlar, nörotransmitterlere bağlı olarak çeşitli evrelere transforme olurlar. Bu evreler; büyüme (anagen), regresyon (katagen), dinlenme (telogen) safhalarından oluşur.

Anagen faz: Bu dönem yaklaşık 2- 6 senedir. Saçlı derideki kılların yaklaşık % 85- 90' ı anagen fazdadır. Saç uzunluğunu anagen fazın süresi belirler.

Katagen faz: Yaklaşık 2-4 hafta sürer. Saçlı derideki foliküllerin yaklaşık % 1' i bu evrededir. Kıl folikülleri bu evreye geçerken ilk önce bulbusta melanin üretimi durur. Kıl folikülü yukarı çekilir, dermal papilla yoğunlaşır.

Telogen faz: Saçlı derideki kılların % 10' u telogen evrededir. Bu evre 2- 4 ay sürer. Evrenin sonunda saçlar dökülür. Sonrasında tekrar anagen faza geçiş olur.

Alopesi areatada akut evrede meydana gelen foliküler enflamasyonu katagen ve telogen fazlara geçiş takip eder. Kronik evrede ise terminal/ vellus kıl oranı 7: 1' den 1: 1' e düşerek minyatürize saçların gözlenmesine neden olur (34).

2.2. Tarihçe

Alopesi kavramı ilk defa Hipokrat tarafından ortaya atılmıştır. Cornelius Celsus ise 30 A.D' de günümüzde kullandığımız alopesi areata hastalığını tanımlamıştır. Celsus'a göre tüm yaşlarda görülen tam kellik dışında sadece çocuklarda görülen ofiyazik tip olmak üzere iki tip alopesi areata tipi mevcuttur. Bazen area celsi olarak da adlandırılan alopesi areata kavramı ilk defa Sauvages tarafından 1760 yılında "Nosologica Medica" kitabında bildirilmiştir. Bugüne kadar hastalığın patogenezinde nöropatik, parazitik hipotezlerin, toksik ajanlar, infeksiyonlar, travma gibi etkenlerin rol olduğu düşünülmüştür. İlk defa 1958 yılında *Rothman* tarafından enflamatuar otoimmün hastalık hipotezi ortaya atılmıştır.

2.3. Epidemiyoloji

Yapılan bazı çalışmalarda alopesi areatanın toplumun %0,1- 0,2' sini etkileyebileceğini göstermektedir (6). Fakat hastalığın prevalansının farklı toplumlarda değişiklik gösterebileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Amerika Birleşik Devletler'inde alopesi areatanın toplumun %2'sini etkilediği bildirilmiştir (35). Birleşik Krallık' ta toplumun %2'sinde alopesi areata hastalığının var olduğu bildirilmiştir (36). Meksika'da prevalansın %0,2-3,8 olduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur (37). Alopesi areatanın sıklığının Kore'de %0,9-6,9 olduğu tahmin edilmektedir (38). Hayat boyu alopesi areata ortaya çıkma riski yaklaşık olarak %1,7 olarak tahmin edilmektedir (39). Hastalığın her yaşta görülebileceği bilinse de özellikle 20-25 yaşları arasında insidansı anlamlı olarak artmıştır (35). Olguların %60'ında ilk atağın 20 yaşın altında olduğu bildirilmiştir (40, 41). Hastalık tüm yaş, etnik ve cinsiyet gruplarını etkileyebilir (35, 40, 42). Türkiye' de erkek baskınlığın biraz daha fazla olduğunu ve erken başlangıçlı hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur (43). Alopesi areata hastalarının çoğu sporadik olarak ortaya çıkar (35). Olguların %4-28'inde aile hikayesi mevcuttur (44, 45). Aile öyküsü pozitif olanlarda hastalığın ortaya çıkışının daha çok 30 yaş altında olduğu bildirilmiştir (33).

2.4. Etiyoloji ve Patogenez

Etyolojisi tam olarak aydınlatılmayan alopesi areata olgularında, hafif ve hastalığın bir seneden daha kısa süredir var olması spontan saç gelişiminin olabileceğini

göstermektedir. Bu vakalarda tedavinin gereksiz olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (46). Hastalığın kesin tedavisi günümüzde bulunamamıştır (47, 48). Güncel tedaviler sınırlıdır, etkinlik ve hasta uyumu açısından değişkenlik gösterir (8, 42, 49).

Genetik faktörlerle hastalığın arasındaki ilişki daha önceki birçok çalışmada ortaya konmuştur. Aile bireylerinde alopesi areata mevcut olmasına göre monozigotik ikizlerde hastalığın görülme sıklığının %50-% 55, buna karşılık dizigotik ikizlerde bu sıklığın % 0 olduğu bildirilmiştir (51). Ayrıca 1. derece akrabalarından kalıtımla hastalığın geçişinin %10-42 sıklıkta olduğu gösterilmiştir (52). Hastalığın multifaktöryel olarak kalıtıldığı düşünülmektedir (33, 53). Alopesi areatada ilk genetik incelemeler HLA genlerinin üzerinde olmuştur (45). Hastaların biyopsi spesimenlerindeki foliküler keratinositlerde HLA 2 ekspresyonu saptanmıştır (54, 55). Daha önce yapılan çalışmalarda DR4, DR5 (DR11) ve DQ3'ün artmış sıklığı bildirilmiştir (45). Erken yama tip alopesi areatanın HLA-DRb*1104 ve DQb*03 alelleriyle güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (56). DQB1*06'nın alopesi areata hastalarında kontrol grubuna göre kısmen azalmış olduğu bildirilmiştir. HLA-DRB1*11(DR5) ve DRB1*1104 alellerinin ekspresyonunda artış olduğu bildirilmiştir (54). Ayrıca HLA- DRB1*1104 alelinin erken başlangıçlı ve alopesi areata ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (57). HLA- DQB1*0301, HLA-DQB1*03, HLA-DRB1*1104 alellerinin alopesi areata hastalarında anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir. HLA-DQB1*03' ün tüm alopesi tiplerinden sorumlu alel olabileceği ve DRB1*0401 (DR4) and HLA-DQB1*0301 (DQ7) allellerinin ağır ve uzun süreli alopesi totalis/ alopesi universalis ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (3, 54, 58, 59). IL-1 reseptör antagonisti (IL1RN) ve bunun homoloğu olan IL1L1 polimorfizminin alopesi areatanın şiddetiyle ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (33, 45). Yapılan çalışmalarda TNF α 'nın lezyonlu ve lezyonlu olmayan bölgelerde artması hastalığın sistemik bir hastalık olduğunu göstermekte olup, lokal tedaviler yerine sistemik tedavilerin verilmesininin daha anlamlı olabileceğini düşündürmektedir (60).

C3H/ HeJ laboratuvar fare suşlarında yapılan çalışmada, spontan olarak insanlardaki erişkin başlangıçlı alopesi areata benzeri hastalık ortaya çıkan deneklerde kromozom 8, 9, 15 ve 17' nin hastalıkla ilgili genler olabileceğinden şüphelenilmiştir (61). Ayrıca kıl kaybı olan C3H/ HeJ farelerinde saç foliküllerine karşı oluşan antikorların alopesi areatalı insanlarda oluşan antikorlarla aynı olduğu gösterilmiş olup

hastalığın saç foliküllerine karşı oluşan anormal bir otoimmün yanıt olduğu düşünülmüştür (62). Yapılan başka çalışmalar hastalığın patogeneğinde T hücre yanıtı dışında erken anagen saç bulbusundaki kortikal keratinositlerin, melanositlerin ve endotelial hücrelere karşı oluşan antikorların rol oynadığını göstermektedir (63).

Alopesi areatanın genetik olarak ilişkili olduğu bir diğer gen ise 21. kromozomdur. Down sendromunda ve otoimmün poliglandular sendrom Tip 1 hastalarında alopesi areatanın daha sık görülmesi, 21q22.3 ve MX1 kromozomları üzerinde bulunan otoimmün regülatuar gen mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir (63, 64). Alopesi areatanın genetik açıdan ilişkilendirildiği diğer genler ve ilişkili proteinler 2q33.2 kromozomunda bulunan T lenfosit ilişkili antijen 4(CTLA4), 4q27 kromozomunda bulunan IL 2/ IL 21, 10p15.1 kromozomunda bulunan IL 2 reseptör A (IL-2 RA; CD 25) ve 12q13 kromozomunda bulunan Eos, Ikaros ailesi çinko parmak 4 (IKZF 4), 6q25.1 kromozomu üzerinde bulunan sitomegalovirus UL 16 bağlayıcı protein (ULBP)'dir (65).

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi alopesi areatada da bozulmuş sitokin sinyal yolağı mevcuttur. IL-1'in hastalığın patogeneindeki majör tetikleyici faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (66). Alopesi areatanın, Th 1 hücreleriyle ilişkili olduğu CD4 ve CD 8 hücrelerinin rol oynadığı ve Inf γ 'nın etkin olduğu otoimmün bir hastalık olduğu bildirilmiştir (67). Ayrıca kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) gibi çeşitli nöropeptidlerin hastalığın meydana gelmesinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (67). Bazı çalışmalarda IL-5, IL- 6 ve IL- 16'nın da hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir (4). Ayrıca Th1 hücrelerinin dışında, Th17 hücrelerinin de alopesi areata oluşumunda rol oynayabileceği bildirilmiştir (68, 69). Th 17 hücrelerinin saç foliküllerinin bulbusunu infiltre ettiği ve bu infiltrasyonun histopatolojik olarak yoğunluğunun, alopesi areatanın süresini uzattığı gösterilmiştir (69).

Alopesi areatada bozulan immunitiyi çeşitli faktörlerin etkilediği düşünülmektedir. Proksimal dış kök kılıf ve matriks hücrelerinde bulunan major doku uyum kompleks 1 (MHC 1) eksikliğinin hastalığın oluşmasını engellediği bilinmektedir. MHC 1'de meydana artışın alopesi areatanın sebepleri arasında olduğu bildirilmiştir. IFN γ 'nın in vitro olarak MHC klas 1 düzeylerini değiştirerek anagen evredeki pigmentli kıl foliküllerinin inflamatuvar hücrelerin hedefi olmasına sebep olduğu gösterilmiştir. Artan MHC-1 molekülleri otoreaktif CD 8+ T hücrelerinin saç

foliküllerindeki otoantijenlere karşı reaksiyon oluşturmada rol oynarlar (70). Alopesi areata hastalarında proksimal foliküler epitelde MHC- 1 dışında MHC- 2 ekspresyonun da kıl folikülüne özgü bir otoimmün hastalık çıkışına neden olduğu gösterilmiştir (33). C3H/HeJ farelerinde yapılan IFN γ tedavisiyle birlikte MHC-1 ve MHC-2 ekspresyonunun artmasıyla alopesi areatanın gelişiminin hızlandığının gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir (71).

Başka bir çalışmaya göre KLRK1 gen ürünü olan NKG2D reseptörlerini hedef alan CD8⁺NKG2D⁺ T hücrelerinin C3H/HeJ farelerinde alopesi areatayı tetiklediği bildirilmiştir. Ayrıca IFN γ , IL-2 ve IL- 15 reseptör β blokajının CD8⁺ NKG2D⁺ T hücrelerinin birikimini engelleyerek hastalığı engelleyebileceği belirtilmiştir (73). C3H/HeJ farelerinde yapılan bir başka çalışmada; IFN γ tarafından uyarılan CXCL9, CXCL10, CXCL11 kemokinlerinin reseptörü olan CXCR3' ün, alopesi areatada T hücrelerinin deride birikimini azalttığı gösterilmiştir (22, 72).

2.5. Otoimmünite

Otoimmünitenin 20. yüzyılda alopesi areataya neden olduğu hipotezi, hastalığın histopatolojisi ve etiyopatogenezi daha detaylı bir şekilde araştırılmasıyla önem kazanmaktadır. Ayrıca bazı otoimmün hastalıkların ve bu hastalıklara bağlı antikorların alopesi areatalı hastalarda sıklığının artmış olarak saptanması bu görüşü destekler niteliktedir. Yapılan çalışmalarda otoimmün tiroid hastalıklarının alopesi areata hastalarında en sık görülen otoimmün hastalık olduğunu göstermektedir (73). Literatürde tiroid fonksiyonları alopesi areata hastalarında değişkenlik göstermektedir. Alopesi areatalı 123 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların % 8,9'unda tiroid fonksiyon anormalliği saptanmış olup hastaların % 29,3'ünde kanda anti-tiroglobulin antikorları gösterilmiştir. Otoantikor titrelerinin alopesi areatanın şiddeti ve süresiyle anlamlı ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (74). Ayrıca vitiligo hastalarının % 4,1 'inde alopesi areatanın eşlik ettiği bildirilmiştir (4). Farklı otoimmün hastalıkların alopesi areataya eşlik ettiği ve artmış otoantikor titreleri literatürde bildirilmiştir. Alopesi areatanın, pernisiyöz anemi (75), tip 1 diyabet (75), ülseratif kolit (76), çölyak hastalığı (77), sistemik lupus eritematozus (78), otozomal resesif kalıtmı bir hastalık olan otoimmün poliglandular sendrom tip 1 (79) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Down sendromu ve poliglandular sendrom tip 1'in alopesi areata ile arasındaki güçlü

birliktelik hastalığın 21. Kromozom üzerinde ifade edildiğini düşündürmektedir (53). Yapılan bazı çalışmalarda ise bu birlikteliğin rastlantısal olduğu savunulmaktadır (80).

2.6. Emosyonel Stres

Alopesi aretanın etyolojisinde rol oynayan diğer bir faktörün stres olduğu düşünülmektedir. Literatürde stresin alopesi areata üzerindeki etkisini gösteren çalışmalarda, ailevi, kişisel ve finansal sorunlar gibi duygusal travmaların hastalığı taşıyan bireylerde, sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü belirtilmektedir (81). Ayrıca stresin, alopesi areata hastalarında daha kronik olduğu bildirilmiştir (82).

Eşlik eden psikiyatrik hastalıklar arasında obsesif kompulsif bozukluk, duygudurum bozuklukları ve aleksitimi bildirilmiştir (83). Hastalar, hastalığın başlangıcında veya ataklardan önce psikolojik bir strese maruz kaldıklarını sıklıkla belirtmektedir. Yapılan bir çalışmada psikolojik stresin hastaların % 80' inde, saç dökülmesi sırasında mevcut olduğunu göstermektedir (84). Stresin etiyojideki rolü tam olarak aydınlatılamamış olup literatürdeki bazı çalışmalarda alopesi areatayla olan ilişkisi gösterilememiştir (85). Alopesi areatalı farelerde yapılan deneylerde fizyolojik olarak strese sokulmuş deneklerde, hipotalamopitüiter aksın kontrol grubuna göre daha aktif olduğu gösterilmiştir (86). Ayrıca santral aks dışında periferik olarak deride ve saç foliküllerinde bu aksın komponentleri gösterilmiş ve substans P'nin lezyonların periferindeki sinir liflerinde yüksek olduğu bildirilmiştir (87). Ayrıca pilosebase ünitesi ve epidermiste artan CRH düzeyleriyle, CRH-R β 2'nin etkilenen alan çevresinde arttığı belirtilmiştir (88). Sonuç olarak mast hücrelerinin aktivasyonu ile inflamasyonun meydana geldiği bildirilmiştir (84, 89).

2.7. Diğer Faktörler

Nöropeptidler, çevresel faktörler, oksidatif stres, atopi

Alopesi aretada meydana gelen IFN γ kaynaklı saç folikülü hasarı ile derideki sinir hücrelerinde meydana gelen kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), substans P ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, alopesi areatalı hastaların lezyonlu bölgelerinde VIP reseptörleri olan başta intrafoliküler VPAC1 olmak üzere VPAC2'nin sağlıklı kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca hastalarda VIP immunreaktivitesinin normal olduğu

gösterilmiş olup, VIP tedavisi sonrası immünsüpresif sitokinler olan IL- 10, TGFβ1 ve β2 salınımının arttığı bildirilmiştir (90).

Substans P; mast hücre degranülasyonundan, çeşitli proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin uyarılmasından ve vazodilatasyondan sorumlu bir sitokindir (91). C3H/HeJ alopesi areatalı fare modeline göre substans P, alopesi areatanın erken döneminde lezyonlarda artarken ileri evrelerde azaldığı gösterilmiştir (92). Yine aynı çalışmada substans P' nin etkisini, saç folikülü keratinositleri, mast hücreleri, CD 8 T- lenfositler ve makrofajlar üzerinden göstermekte olduğu bildirilmiştir (92). Ayrıca başta substans P olmak üzere nöropeptidleri degrade eden enzim olan nötral endopeptidazın, alopesi areta hastalarında hem akut progresif dönemde, hem de kronik stabil evrede yüksek miktarda eksprese edildiği gösterilmiştir (89).

Kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) deriyle immun sistem arasındaki ilişkiyi sağlayan ve substans P ile birlikte intrakutanöz sinir liflerinden birlikte salınan diğer bir nöropeptidtir (93). TNF α ve IL- 10 artışına neden olarak immüninhibitör etkili olan CGRP düzeyleri alopesi areatada düşük olarak saptanmıştır (94).

Yapılan çalışmalarda alopesi areatanın; monozigot ikizlerde % 42- 55, dizigotik ikizlerde % 0- 10 sıklıkta gözlenmesi, hastalığın etyopatogenezinde genetik dışında çevresel faktörlerin de rol oynayabileceğini göstermektedir (95, 96). Daha önce yapılan çalışmalarda latent veya aktif CMV enfeksiyonlarıyla, pozitif EBV serolojileriyle alopesi areata arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (96). Ayrıca literatürde, HIV hastalarında; azalmış CD4/CD8 oranı, sifiliz, rekürren oportunistik enfeksiyonlarda ve zidovudin gibi çeşitli antiretroviral ilaçlar sonrasında eşlik eden alopesi areata vakaları bildirilmiştir (97, 98, 99, 100).

Alopesi areata hastalığının etyolojisinde oksidatif stresin rolünü gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Oksidatif stres, antioksidan sistemin yetersiz çalışması veya serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimine bağlı ortaya çıkar (101). Lipid peroksidasyonu oksidatif stresin en önemli belirteçidir ve membran lipidlerinin, serbest oksijen radikallerine olan maruziyeti sonucu ortaya çıkar (102). Adenozin deaminaz, katalaz, süperoksid dismutaz aktivitesi, glutasyon ve malondialdehid düzeylerinin alopesik alanlarda kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır (103).

Alopesi areatanın immünolojik kökenli bir hastalık olması hastalığın alerjik rinit, atopik dermatit, astım gibi alerjik hastalıklarla ortak bir mekanizmayı paylaşabileceğini düşündürmüş olup bu ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur. Yapılan bir çalışma; atopinin, alopesi areata hastalarında % 38,2 sıklıkta bulunduğunu göstermiştir (104). Epidermal bariyer yapısına katılan fillagrin proteininde meydana gelen mutasyonlar olduğunda atopik dermatitin, alopesi areatanın hastalık şiddetini arttırdığı gösterilmiştir (105).

Son yıllarda hastalıkla ilgisi olduğu düşünülen D vitamininin alopesi areata ile ilişkisi araştırılmaktadır. D vitamininin, saç foliküllerinde eksprese edilen reseptörlerinin bulunması ve immun mekanizmaların düzenlenmesinde rolü olması, alopesi areatanın etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (106). 1-25 Dihidroksi D vitamini, Th₁ hücrelerini inhibe edip, immunitiyi Th₂ yolağına kaydırır (107) ve Th₁₇ hücrelerini inhibe ederek (108) regülatur T hücrelerinin aktive ederek (108) otoimmün yanıtlara karşı inhibitör etki gösterir.

Yapılan bir çalışmada 50 alopesi areata tanılı hasta ve 35 sağlıklı kontrol, 25 (OH) D vitamini düzeyleri bakımından karşılaştırılmıştır. Alopesi areata tanılı hastalarda 25 (OH) D vitamini düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmış olup, vitamin D düzeylerinin düşüklüğünün alopesi areata hastalığının şiddetiyle negatif korele olduğu bildirilmiştir (108).

Başka bir çalışmada 20 alopesi areata, 20 androjenetik alopesi hastası ve 20 sağlıklı kontrol serum ve doku vitamin D reseptör düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Serum ve doku vitamin D reseptör düzeyleri alopesi areata hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (109). Ayrıca literatürde daha önce punch biyopsiyle alopesi areata olduğu teyit edilen ve vitamin D reseptör ekspresyonu olmayan bir vakada günlük topikal kalsipotriol uygulamasından 3 ay sonra klinik remisyon olduğu bildirilmesi, D vitamini ve reseptörünün alopesi areatadaki önemini göstermektedir (110).

2.8. Klinik

Alopesi areata sıklıkla saçlı deride lokalizedir. Net sınırlı yuvarlak veya oval şekilli saç kaybı alanları bazen saç dışında kaş, kirpik, sakal veya vücudun diğer

bölgelerinde de gözlenebilir. Hastalık genellikle 20- 40 yaşlarında ortaya çıkar (53). Hastaların %60'ında ilk alopesik yama 20 yaşından önce ortaya çıkar (40). Hastaların büyük çoğunluğu şikayet belirtmez fakat bir kısım hastada saç dökülmesinden önce hassasiyet, yanma hissi veya parestezi saptanabilir. Fizik muayenede alopesik alanlar normal görünmekle beraber nadir olarak bu bölgelerde eritem saptandığı bildirilmiştir (53). Alopesi areata hastalarının %5'inin tüm vücut kıllarını kaybederek alopesi universalise progrese olduğu bildirilmiştir (111).

Alopesi areata çeşitli klinik formlara ayrılmıştır:

- Alopesi areata fokalis, alopesik yamalar saçlı deri veya vücudun herhangi bir yerinde alopesik yamalar olarak ortaya çıkabilir.
- Alopesi areata totalis, tüm saçların dökülmesiyle karakterizedir.
- Alopesi areata universaliste, vücut kıllarının tamamının veya tama yakının döküldüğü gözlenir.
- Alopesi maligna'da tedavilere dirençli yaygın ve uzun süreli saç dökülmesi tipiktir.
- Ofiyazik veya alopesi areata marginata'da saçlı derinin frontal ve oksipital bölgelerinde saç kaybı olur.
- İnvers ofiyazik tip alopesi areatada santral saç dökülmesi saçlı derinin marjinal bölgelerine doğru genişler.
- Alopesi areata diffusa veya alopesi areata retikulariste birbirinden bağımsız alopesik yamalar yerine diffuz veya retiküler saç kaybı saptanır (112).

Alopesi areata genellikle depigmente saçları etkilemez. Nadir olarak tüm saçta görülen bu depigmentasyon, eşlik eden vitiligoyu akla getirmelidir (33). Ayrıca dökülen alanlardan çıkan saçlar ince beyaz vellus kıllardır, sıklıkla bu kıllar sonradan normal özelliklerini kazanırlar.

Fizik muayenede, aktif dönemde 6-8 kere saçlı derinin farklı bölgelerinden 50-100 saç telini kapsayacak şekilde yapılan saç çekme testinde 6 veya üzerinde telogen kılın dökülmesi gözlenebilir, fakat bu durum diğer saç dökülmelerinde de gözlenebilir. Dermatoskopik incelemede alopesik plaklar incelendiğinde sebum içeren sarı noktalar, hasarlı saç kalıntılarını gösteren siyah noktalar, helezonlaşarak incelen kısa saçları gösteren domuz kuyruğu saçlar, kısa vellus kıllar ve distal kısmı proksimale göre daha

geniş olan ünlem saçlar gözlenebilir fakat bu bulguların hiçbiri tamamen alopesi areataya özgü bulgular değildir (33).

Alopesi areata her ne kadar saç foliküllerini tutan kronik inflamatuvar bir hastalık (53) olsa da %7-60 hastada tırnak tutulumu da görülebileceği bildirilmiştir (112). Alopesi areata hastalarında tırnak tutulumu farklı yayınlarda %9-46 sıklıkta görülmektedir (113, 114). Trakionişi, longitudinal sırtlanma, lökoniki, lunulaların eritemli olması, onikomadezis, beau çizgisi, transvers lökonisi ve koilonisi eşlik eden tırnak bulgularıyla en sık pitting gözlenir (33). Alopesi areatada görülen yüksük tırnak psoriasiste görülene göre daha siliktir. Bazı otörler tarafından tırnak tutulumunun alopesi areatanın şiddetini gösteren bir belirteç olduğu savunulur (113).

Alopesi areata kliniğine literatürde oküler bulguların da eşlik ettiği gösterilmiştir (115). Asemptomatik punktat lens opasiteleri, fundus değişiklikleri (116), katarakt (42) gelişiminin alopesi areataya eşlik ettiği gösterilmiştir. Ayrıca eşlik eden atopik dermatitin alopesi areatadaki göz bulgularının sıklığını arttırdığı düşünülmektedir.

2.9. Tanı

Alopesi areata tanısı genel olarak fizik muayeneyle konulur. Spesifik olmamakla beraber dermatoskopik inceleme tanıda yardımcı olabilir. Kesin tanı histopatolojik incelemeyle konulur. Spesifik bir laboratuvar bulgusu olmayan alopesi areatada rutin kan testi yapılması gerektiğine dair veriler yeterli değildir (117).

2.9.1. Histopatoloji

Alopesi areata başlıca hüresel immuniteye sekonder oluşan otoantikorlarla meydana gelir. Lökositlerin ana hedefi anagen saç folikülü bulbusudur (118). Hastalığın oluşmasında 4 evre vardır.

- İlk evrede anagen saç foliküllerinde meydana gelen değişikliklerle beraber anagen saçlar immun saklı kalma özelliklerini kaybederler ve çeşitli epitoplarla etkileşme girerek immun sistemi uyarırlar.
- Sonrasında antijen sunan hücreler tarafından lenfositler aktive olur.
- Aktif inflamatuvar hücre göçü ve saç foliküllerinin bu hücrelerle infiltrasyonu olur.
- Son olarak bu inflamatuvar hücreler tarafından saç folikülü hasarı oluşur (118).

Anagen kıl folikülü hasarı katagen ve telogen folikül sayısının artmasına neden olur. Histolojik olarak alopesi areatanın 3 temel özelliği vardır:

- Foliküler ünite ve saç folikü sayısı normaldir
- Artmış katagen ve telogen saç folikülü mevcuttur
- Lenfositik infiltrat çeşitli yoğunluklarda anagen saç foliküllerinin bulbusunu ve katagen telogen foliküler stelaeyı etkiler.

Hastalığın evresine göre histopatolojik özellikler değişmektedir. Erken evrede foliküler minyatürizasyon olur ve terminal/ vellus oranı azalır. Peribulbar CD 4+ ve CD 8+ lenfositik infiltrat terminal kıl foliküllerini hedef alır. Saç dökülmesinin başlangıç döneminde matriks hücrelerinin etkilenmesi sonucu saç shaftlarında bozulma meydana gelir. Telogen saç gövdeleri incelenerek, kırılır. Bu durum fizik muayenede ünlem saç olarak görülür. Kısa, keratinizasyonunu tamamlamamış kırılğan kılların görüldüğü bu değişikliğe trikomalazi denmektedir. Ayrıca saçların döküldüğü aktif dönemde yapılan çekme testinin pozitifleşmesi; horizontal histopatolojik incelemelerde anagen saçların minyatürize olduğu, telogen ve katagen saç foliküllerinin arttığı evreye denk gelir.

Bir başka klinik bulgu ise terminal kılların yerini vellus kıllara bırakması ve ara evre olarak gözlenen nanogen kılların saptanmasıdır. Peribulbar infiltrat çoğunlukla T lenfositler olsa da, Langerhans hücreleri ve makrofajlar da patogeneze katılırlar (119). Özellikle alopesi areatanın ileri dönemlerinde peribulbar infiltrasyonda artmış Langerhans hücre sayıları dikkat çekmektedir (120). Ayrıca inflamatuvar hücreler, bulbar melanositleri etkileyerek, pigmentasyon değişikliklerine neden olur. Histopatolojik olarak infiltratın içerisinde görülen eozinofiller alopesi areatanın her evresinde saptanabilir. Özellikle inflamasyonun belirgin olmadığı uzun süren alopesi areata olgularında peribulbar ve foliküler traktlarda eozinofil saptanması tanıda yardımcı bir bulgudur (42). Dermiste fibrovasküler kalıntıları ve kıl döngüsünün göstergesi olan foliküler bantların sayısı artmıştır.

Her ne kadar trikomalazi, multiple katagen saçlar, pigment değişiklikleri alopesi areata tanısı koymaya yardımcı olsa da, histopatolojik incelemede anagen saç folikülü etrafında saptanan inflamasyon tanıda ve eozinofillerin görülmesi, androjenetik alopesi ile trikotilomaniyi alopesi areatadan ayırt etmede oldukça önemlidir. Sifilitik alopesi bir

diğer ayırıcı tanı olup eozinofillerle birlikte plazma hücrelerinin de inflamasyona katılması tanıda yardımcı olur (121).

İyileşme döneminde anagen saçların sayısında artış mevcuttur. Erken anagen dönemde tam olmayan melanosit aktivasyonu ile oluşan kıl şaftı pigmentsizdir. Tam iyileşme durumunda peribulbar infiltrat kaybolur.

Daha önce immun mekanizmaların rolünü göstermek amacıyla yapılan alopesi areatalı hastalarda direkt immunfloresans incelemede IgG, C3, Ig A ve IgM' in bazal membran ve epidermis içerisinde birikimi saptanmıştır (122).

2.10. Tedavi

Alopesi areatada şu ana kadar küratif bir tedavi seçeneği bulunamamıştır. Lezyonlu alandan yeni saç çıkışını hedefleyen tedaviler hastalığın tekrarlamasını engellemez. Tedavilerin tümü hastalığı kontrol altına almayı hedefler. Tedavi seçimi konusunda ortak bir görüş olmasa da bazı otörler tarafından hastanın yaşına ve lezyonların yaygınlığına göre uygun tedavi seçilir (123).

2.10.1. Topikal Tedaviler

İntralezyonel veya topikal kortikosteroidler hastanın yaşına göre tercih edilebilir. On yaşın altındaki çocuklarda hasta uyumunun daha iyi olduğu topikal steroidler tercih edilirken, erişkin hastalarda tutulumun %50'den az olduğu durumlarda hastanın tedavi talep etmesiyle veya skalpın %50'sinden fazlasının tutulumunda, topikal immunoterapilere kısmi yanıtta ek tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Çocuklarda genelde yan etkiden kaçınmak amacıyla %1 topikal hidrokortizon veya topikal mometazon önerilirken, erişkin dönemde topikal klobetazol propiyonat tedavisi önerilir (123).

Topikal kortikosteroidler, enjeksiyon yapılamayan çocuk hastalarda oldukça pratik bir tedavi seçeneğidir. Literatürde yapılan çalışmalar olsa da kısıtlıdır. Klobetazol propiyonat %0,05 oklüzyonu uygulanan 28 alopesi totalis ve alopesi universalis hastasında %28,5' inde etkin bir şekilde saç uzaması sağlandığı bildirilmiştir (9). Bu hastaların sadece %17,8'inde uzun dönem etki gözlenmiştir. Yapılan bir başka çalışmada 70 alopesi areata hastasının 35'ine %0,25'lik deksametazon krem ve diğer 35

hastaya plasebo günde 2 kez 12 hafta boyunca uygulanmıştır. Aylık yapılan kontrollerde saç uzaması değerlendirilmiştir. Topikal deksametazon verilen grupta %57,69 saç uzaması olurken plasebo grubunda %39,29 saç uzaması saptanmış olup istatistiksel fark gözlenmemiştir (124). Topikal kortikosteroidler alopesi areatada ilk basamak tedavi olsalar da FDA tarafından onay almamıştır.

Intralezyonel kortikosteroidler, tek alopesik plaklarda oldukça etkin bir yöntemdir. Tutulum alanı %50'nin altında olduğunda kullanılmalıdır. Kaş ve sakal bölgesinde 2,5 mg/ ml saçlı deride ise maksimum 10 mg/ml dozlarda uygulanabilir. Seans aralığı 4- 6 hafta olmalıdır. İşlem sırasında 30 gauge'luk enjektör yardımıyla 1 cm aralıklarla 0,1 ml'lik injeksiyon yapılır (37). Yüzeysel ve sık aralıklarla yapılan uygulamalarda geçici atrofi gibi kortikosteroidlerin yan etkileri görülebilir. Yan etkiden kaçınmak için dikkat edilmesi gereken bir başka nokta ise 1 seansta 3 ml doz geçilmemelidir (4).

Literatürde 105 hastadan oluşan lokalize alopesi areata tanılı hastadan 28'ine günde 2 kere betametazon valerat %0,1 köpük, 25'ine 3 haftada bir intralezyonel 10 mg/ml triamsinolon asetonid ve geri kalan 25'ine günde 2 kere takrolimus %0,1 merhem verilmiştir. Tedaviden sonraki 12. haftada intralezyonel tedavi alan hastaların %60'ında düzelme olup tüm hastalar arasından en iyi sonucu alanlar intralezyonel kortikosteroid uygulanan hastalar olmuşlardır (125). Uygulanan tedaviden 6 ay sonra yanıt gelişmemişse tedavi sonlandırılır. Bu durumun sebepleri arasında tiyoredoksin redüktaz enziminin seviyesinin düşüklüğü gösterilmektedir.

2.10.1.1. Minoksidil

Hipertansiyonda vazodilatör olarak kullanılan ilacın bilinmeyen bir mekanizmayla hipertrikoz oluşturması androgenetik alopesi ve alopesi areatada ilacın kullanım alanı bulmasına neden olmuştur. Tam etki mekanizması bilinmeyen minoksidilin etkisinin anagen fazı uzatması ve adenosin trifosfat duyarlı potasyum kanallarını uyarması olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hücre içi serbest Ca^{2+} konsantrasyonunu yükseltir ve epidermal growth faktörü inhibe ederek saç uzamasının sekteye uğramasını engeller. Saç uzaması üzerine başka bir etkisi de dermal papillada endoperoksit sentaz -1 enzimini aktive ederek prostaglandin sentezini uyarmasıdır (126). Ayrıca bulbusta proliferasyonu uyarak direkt etkisinin de olduğu bilinmektedir.

Saç uzaması üzerine etkisinin diğer olası mekanizması olarak vasküler endotelial büyüme faktörü ve reseptörlerinin uyarılmasıyla anjiogenezisi ve saç uzamasını uyarması olarak düşünülmüştür (127). Etkisi yaklaşık 3 ay ila 1 sene arasında ortaya çıkar. Topikal tedavinin yan etkileri hafiftir. Lokal iritasyon, alerjik kontakt dermatit gelişebilir. Sistemik emilimin oldukça az olduğu minoksidilin yüz bölgesinde hipertrikoz yaptığı bilinmektedir (128). Minoksidilin %2'lik ve %5'lik formları mevcut olup günlük doz 2 ml' yi geçmemelidir. Yan etki açısından çocuk hastalarda düşük konsantrasyonlarda ilaç uygulaması daha iyi olabilir. Ayrıca çocuk hastalarda yaşlılara göre daha iyi sonuç alınır (4). Tek başına minoksidil tedavisinin etkinliği tartışmalıdır.

Difenilsiklopropenon tek başına veya minoksidil %5'lik formulla birlikte uygulandığı 15 kronik alopesi areata hastasında saç çıkışında anlamlı fark saptanmamıştır (129). Başka bir çalışmada 30 alopesi areata hastasına günde 2 defa %3'lük minoksidil tedavisi verilmiş olup 12. haftada kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır (130).

2.10.1.2. Antralin

Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Antralin, TNF α/β (131, 132) ve INF γ (132) gibi sitokinlerin üretimini engelleyerek ve immunmodülatör etkisiyle saç büyümesini düzenler. *Langerhans* hücreleri üzerine toksik etkisi (133) gösterilmiş olup, dermisteki T lenfositlerin sayısını azaltır (134). İritan kontakt dermatit yapan ilacın etkinliğinin devamı için topikal kortikosteroidlerin birlikte kullanılmaması gerekmektedir. Antralin hastalığı kontrol altına alabilen bir ilaç olmamakla beraber yapılan kısıtlı sayıda çalışmada %25 (135) - %75 (136) oranında tedavi başarısı elde edilmiştir. Tedavinin etkisinin gözlenmesi 3- 6 ayı bulabilir (137). Antralinin %0,5 veya 1'lik konsantrasyonlarda günlük 20 dk ile başlanır. İki haftada bir sürenin 10 dakika arttırılmasıyla 60 dk'ya ulaşana kadar veya tolere edilebilen kontakt dermatit tablosu oluşturulana kadar ilacın uygulama süresi arttırılır. Süre tamamlandığında uygun şekilde uzaklaştırma önerilir. Yan etkiler arasında kaşıntı, eritem, deskuamasyon, lokal piyoderma, tedavi edilen bölgede ve giysilerde renk değişikliği, folikülit, bölgesel lenfadenopati gözlenir (128).

2.10.1.3. Topikal İmmunoterapi

Kullanılan topikal ajanın uygulanan deri bölgesinde alerjik kontakt egzema yapmasına bağlı etkisini gösterir. Belirli zaman aralıklarında bu etkinin ortaya çıkarılması hedeflenir. Difenil siklopropenon (DPCP), skuarikasıit dibutilester (SADBE), ve alopesi areata tedavisinde ilk duyarlandırıcı olarak kullanılan fakat sonrasında Ames testinde mutajenik etkisinin ortaya çıkmasıyla tedavi seçenekleri arasında çıkarılan dinitroklorobenzen (DNCB) bilinen ve etkinliği gösterilmiş olan kontakt alerjenlerdir (4). Topikal immunoterapinin etki mekanizması net olarak aydınlatılmamıştır. Bu ajanlar, antijenik yarışmayla farklı bir immun hedef oluşturarak sitokin dengesini değiştirip reglatuvar T hücrelerini sayısının artmasına ve CD 4 /CD 8 T lenfosit oranının 4:1' den 1:1' e düşmesine (138) ve saç folikülüne karşı oluşan immun yanıtın inhibisyonuna sebep olurlar (139). Bu tedaviler daha çok rekürren ve skalpin % 50'sinden fazlasının tutulduğu durumlarda önerilmektedir (140). SADBE'nin buzdolabı içerisinde saklanması gerekliliği ve aseton içerisindeki stabilizasyonunun daha düşük olması nedeniyle DPCP daha sık kullanılan bir ajandır. Fakat bazen DPCP' ye cevap vermeyen vakalarda SADBE tedavisine geçiş yapılabilir (141).

DPCP'nin kullanım protokolü Happle ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir (12). Hasta, %2 konsantrasyondaki DPCP ile saçlı derinin 4 cm'lik dairesel küçük bir alanında sensitize edilir. Hasta 2 hafta sonra tekrar çağrılır ve % 0,001 konsantrasyonda ilaç uygulamasına başlanır. Haftada bir kere hasta ilaç tedavisi için çağrılır ve konsantrasyon haftalık olarak kademeli arttırılır. Konsantrasyon artışı pruritus ve eritemle karakterize hafif dermatit oluşana kadar devam ettirilir. Oluşan bu etkiler yaklaşık 36 saat kadar sürer. Hastalara işlem sonrası yaklaşık 48 saat ışık ve su temasından kaçınmaları tembihlenir. Tedavinin ani kesilmesi sonrası nüksler olabileceğinden ancak maksimum saç çıkışına ulaşıncaya tedavi daha seyrek aralıklarla uygulanır (142). Saç çıkışı 12. Haftadan sonra beklenir fakat yanıtın gelişmediği durumlarda 6 ay sonra tedavi kesilebilir. Tedavinin başarı oranı değişmektedir. Literatürde daha önce yapılan bir çalışmada 50 alopesi areata hastasında DPCP tedavisi uygulanmış olup, > %50 terminal saç gelişimi başarı olarak değerlendirilmiştir. Başarı oranı alopesi totalis hastalarında %71 iken alopesi areata hastalarında %56 olarak bildirilmiştir (143). Tedavinin alopesi areata hastalarında retrospektif olarak etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada 20 senelik sonuçlar toplanmıştır. Ortalama yanıt oranı

%72,2 olarak saptanmış olup, total saç çıkışı olarak kabul edilen %90 üzerinde saç çıkışı %15,8 oranında ve yanıtız hasta oranı %27,1 olarak bildirilmiştir (144). SADBE 'de benzer etki mekanizmasıyla saç çıkışını uyarır. DPCP' ye göre maliyeti daha yüksektir (138). Saçlı derinin % 50'sinden az tutulum olduğunda yanıt oranı %80 iken, saçlı deri tutulumu % 50 üzerinde ise yanıt oranı % 49'a düşmektedir (145). DPCP' nin aksine SADBE tedavisi öncesinde sensitizasyon gerekli değildir. Konsantrasyon artışı her hafta veya 2 haftada bir yapılır ve %0,025, %0,05, %0,1, %0,25, %0,5, %1 ve %2 konsantrasyonlara haftalık doz artışlarıyla çıkarılır (146). Topikal immunoterapinin yan etkileri arasında oldukça sık görülen servikal ve/ veya oksipital lenfadenopati vardır. Bu yan etki genelde geçici olmakla beraber tedavi süresince devam eder. Bir başka yan etki ise ciddi dermatit olup dikkatli yapılan konsantrasyon artışıyla engellenebilir. Ciddi dermatit gelişimi sonrası doz bir veya iki önceki konsantrasyona düşürülerek uygulamaya devam edilebilir. Nadir görülen yan etkiler arasında şiddeti değişkenlik gösteren kontakt ürtiker, yüz veya göz kapağı ödemi, eritema multiforme, ateş ve grip benzeri semptomlar, postlezyonel hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon veya vitiligo bulunur. Özellikle pigmentasyon değişiklikleri koyu deri rengine sahip hastalarda daha sık görülür. Bu yüzden işlem öncesinde hasta bilgilendirilmelidir (33). Ayrıca topikal immunoterapilerin gebelikte ve emzirme döneminde kullanılması önerilmez.

2.10.1.4. Kalsinörin İnhibitörleri

Pimekrolimus %1 ve takrolimus %0,1 alopesi areatada daha önce literatürde kullanılmış ajanlardır. Kalsinörin inhibitörlerinin temel etki mekanizmaları T hücre aktivasyonunu engelleyerek; IL-2, IFN γ ve TNF α salınımını engellemektir (33). Bu ajanların tedavideki etkinlikleri tartışmalıdır. Ucak ve ark. 'nın yaptığı 100 alopesi areata hastasından 30'una %0,05 klobetazol propiyonat uygulanmış, 30 hastaya %1 pimekrolimus uygulanmış ve 20 hastada vazelin kullanılmıştır. Yirmi hastanın lezyon büyüklükleri aynı alopesik plaklarının bir kısmına %1 pimekrolimus diğerlerine ise %0,05 klobetazol propiyonat uygulanmış olup topikal pimekrolimus tedavisinin etkinliğiyle topikal kortikosteroid tedavisi arasında fark saptanmamıştır (15). *Rigopoulos* ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 15 alopesi areata hastasına farklı lezyonlara %1 pimekrolimus ve pathenol uygulanmıştır. Pimekrolimus tedavisinin plaseboya göre üstünlüğü 6 ay sonunda gösterilememiştir (147). *Price* ve ark.'nın

yaptığı 11 alopesi areata hastasından oluşan çalışma grubunda, 24 hafta süresince hastalara % 0,1 takrolimus pomad uygulanmış olup, terminal saç gelişimi gözlenmemiştir (148).

2.10.2. Sistemik Tedaviler

2.10.2.1. Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler birçok otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılır. Alopesi areatada sistemik steroid kullanımı 1970' li yıllarda başlamıştır (149). Saç dökülmesi % 50'den fazla olan hızlı ilerleme gösteren çok odaklı hastalarda sistemik steroidlerin kullanımı önerilmektedir. Yan etkiler, tedavi sonrası hastalığın tekrarlaması, alopesi totalis/ universalis gibi yaygın formlarda etkinliğinin azalması tedavinin kullanımını kısıtlamaktadır. Yetişkinler için önerilen doz aralığı 0,8 mg/kg/ gün iken çocuklar için 0,1- 1 mg/kg/gün'dür. Literatürde alopesi areatada pulse steroid tedavisinin etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (150). Tedavi dozları standartize edilememiş olup daha önceki çalışmalarda 8 mg/kg/gün, 500 mg/gün, 1gram/gün metilprednizolon 3 ardışık gün kullanılmıştır (151, 152, 153). Diğer tedavi rejimleri arasında günlük 0,5 mg deksametazon, intramuskuler triamsinolon asetonid aylık 40 mg vardır (154). Sistemik tedavi özellikle 2 seneden uzun süren hastalıklarda ve atopinin görüldüğü hastalarda beklenen başarıyı göstermemektedir (42).

Yan etkileri arasında hipertansiyon diyabet, hiperglisemi, infeksiyonlara yatkınlık, katarak, osteoporoz, Cushing sendromu, stria, ateş yüksekliği, miyalji, artralji, davranış bozuklukları vardır (33).

2.10.2.2. Siklosporin

Siklosporinin alopesi areatadaki tedavi edici rolünün etki mekanizması net olmamakla beraber başta CD4 T helper hücrelerini, supresor/sitotoksik CD 8 T lenfositleri, Langerhans hücrelerini (18) ve IFN γ üretimini baskılayarak immunsupresif bir etki meydana getirdiği düşünülmektedir. İlacın anagen fazı uzatarak, çoğu hastada görülebilen bir yan etkisi olan hipertrikoz oluşumundan yararlanır. Sistemik siklosporinin tek başına veya sistemik steroidlerle kombine olarak kullanımında alopesi areatada başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Açıkgöz ve ark.'nın yaptığı 25 alopesi areatadan oluşan çalışma grubunda 2,5- 6 mg/kg/gün dozunda sistemik siklosporin 2-

12 ay boyunca kullanılmıştır. On hastada anlamlı saç çıkış gözlenmiştir (155). Kim ve ark.'nın yaptığı 46 alopesi areata hastasının takip edildiği çalışmada sistemik siklosporin 200 mg günlük 2 eşit doza bölünerek verilmiştir. Sistemik metiprednizolon erkeklerde 20 mg günde 2 kere, kadınlarda 20 mg günde 2 defa ve çocuklarda 12 mg günde 2 sefer şeklinde tedaviye eklenmiştir. Sistemik metilprednizolonun haftalık 4 mg/gün olarak azaltılmış olup metilprednizolon sonlandırıldıktan sonra siklosporin tedavisinde de doz kademeli olarak azaltılmıştır. Hastaların % 88,4 anlamlı saç çıkışı gözlenmiştir (156). Verma ve ark.'nın DEBR fareleri üzerinde gerçekleştirdikleri deneyde, topikal % 0,5'lik lipozomal siklosporin kullanmıştır. Tüm farelerin bir lezyonuna günde 2 kere topikal siklosporin 6 hafta boyunca uygulanmış olup diğer lezyonlara plasebo kullanılmıştır. Topikal siklosporin kullanılan farelerde histolojik olarak kanıtlanmış belirgin artmış saç folikülü morfolojisi saptanmıştır (157). Topikal tedavinin insan üzerindeki etkisi net olarak bilinmemektedir. Sistemik tedavinin kullanımı kesildikten sonra nüks olması ve yan etkilerinden dolayı kısıtlıdır. Siklosporinin yan etkileri arasında nefrotoksisite, hipertansiyon, gingival hiperplazi, tremor, hiperlipidemi, baş ağrısı, miyalji bulunmaktadır (4).

2.10.2.3. Fototerapi

Fototerapi alopesi areatadaki etkisini dermisteki Langerhans, mast hücrelerini ortadan kaldırarak ve T hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyerek gösterir (48). Literatürde DBUVB, PUVA, UVA1 ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Puva tedavisi için yaygın tutulumu olan hastaların seçilmesi ve 30- 80 tedavi seansı önerilmektedir (33). Puva'nın yan etkileri arasında foto yaşlanma, göz hasarı ve artmış deri kanseri riski bulunmaktadır. Bu yüzden tedavide öncelikli olarak tercih edilmemelidir. Bayramgürler ve ark.'nın yaptığı 25 hastalık alopesi areata hastasında dbUVB uygulanmıştır. Ayrıca hastaların bir kısmına ek olarak aylık intramusküler kortikosteroid tedavisi başlanmıştır. Çalışmada dbUVB'nin % 20 başarı oranıyla alopesi areatada başarılı bir tedavi seçeneği olmadığı bildirilmiştir (158). Whitmont ve ark.'nın yaptığı çalışmada 15 alopesi totalis ve 11 alopesi universalis hastası 0,5 mg/ kg – 0,6 mg/ kg 8- metoksipsoralen ve UV ile tedavi edilmiştir. Fototerapinin doz aralığı 3,5- 9 J/ cm² olarak değişmektedir. Hastalar haftanın 3 günü tedaviye gelmişlerdir. Alopesi totalis hastalarının % 47'sinde ve alopesi universalis hastalarının % 36'sında nüks olmadan tam saç gelişimi saptanmıştır (159). Diğer fototerapi yöntemleri gibi UVA 1 de alopesi areatada etkinliği kanıtlanamamış

olsa bile kullanılmıştır. Herz Ruelas ve ark.'nın yaptığı 22 hastalık bir çalışmada 30 J/cm² dozda UVA1 uygulaması yapılmıştır. 25 seans sonrasında % 75' den az saç gelişimi görmüşler sonrasında 60 J/cm² doz kullanarak 25 seans tedavi daha uygulamışlardır. Tedavi sonrasında % 75' den az saç gelişimi gözlemledikleri için 120 J/cm² dozlarda tekrar fototerapi uygulamışlardır. Hastalar haftanın 3 veya 5 günü tedavi almışlardır. Tedavinin başlangıcında ve tedavisini 6 ay içerisinde 75 seans olarak tamamlayan hastalardan 4 mm çaplı punch biyopsi alınmıştır. Patolojik ve klinik olarak 60 J/cm² dozlarda 75. seansta en iyi yanıtın alındığı bildirilmiştir (160).

2.10.2.4. Azatiyopürin

Pürin antagonisti olan azotiopürin hücre siklusunun S- fazını bloke ederek etkisini gösterir. Aktif metaboliti olan 6- tioguanin aracılığıyla sitotoksik etki gösterir ve immunitiyi baskılar. Behçet hastalığı, pemfigus vulgaris gibi birçok otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılan azotiopürin alopesi areatada da denenmiştir (161). Farshi ve ark.'nın yürüttüğü 20 alopesi areata hastasından oluşan grupta hastalara 2 mg/kg sistemik azotiopürin verilmiştir. Yeni saç çıkışı % 52,3 olarak bildirilmiştir (162). Vano-Galvan ve ark.'nın takip ettiği 14 hastadan oluşan alopesi areata hastasına 2,5 mg/kg/gün azotiopürin tedavisi uygulanmıştır. Hastaların %43'ünde %75 ve üzerinde yeni saç çıkışı saptanmıştır. Hastaların sadece %29' unda tedavi sonlandırılmasından 6 ay sonra saç dökülmesi olmamıştır (161). Literatürde yeterli veri olmamakla beraber azotiopürinin alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

2.10.2.5. Sülfasalazin

Sülfasalazin antiinflamatuvar immunmodulator etkileri olan, sulfapiridin ve 5-aminosalisilik asitten oluşan bir ön ilaçtır. İnflamatuvar hücre kemotaksisi, IL-1, IL-6, IL-12 ve TNF α gibi sitokinlerin üretimini ve 5 lipoksijenaz enzim inhibisyonuyla PG E-2 ve IL-2 sentezini baskılar (163), antikor üretimini engeller (164).

Sülfasalazin başta romatoid artrit olmak üzere bir çok otoimmün hastalığın tedavisinde uzun dönem kullanılmıştır. Literatürde alopesi areatada kullanıldığı bazı çalışmalar mevcuttur. Hastalık üzerine etkisini T lenfositlerin aktivitesi düzenleyerek gösterdiği düşünülmektedir. Rashidi ve ark.'nın yaptığı çalışmada 39 alopesi areata hastasına ilk 3 ay günlük 1 gram sülfasalazin sonraki 6 ay boyunca 3 gram/gün ilaç uygulanmıştır. Hastaların %25,6'sında iyi yanıt elde edilmiş olup, % 30,7'sinde orta

düzyeyde bir düzelme saptanmıştır (163). Başka bir çalışmada 26 alopesi areata hastasına ilk ay 1 gram, ikinci ay 2 gram ve sonraki 4 ay 3 gram sistemik sülfasalazin günlük 2 eşit doza bölünerek verilmiştir. Hastaların %27,3'ünde %90-100 terminal saç gelişimi gözlenmiş olup, %40,9 hastada %10-90 terminal saç çıkışı saptanmıştır (165). Sülfasalazin, alopesi areata tedavisinde alternatif bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

2.10.2.6. Biyolojik Tedaviler

Biyolojik ajanların, alopesi areatadaki etkinliklerini T hücreleri üzerinden, inflamasyonu azaltarak yaptıkları düşünülmektedir. Anti- TNF ajanların hastalığı tetiklediğine yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur. Le bidre ve ark.'nın takip ettiği 8 adalimumab tedavisi verilen ve 1 etanersept tedavisi uygulanan hastada değişik şiddetlerde alopesi areata geliştiği bildirilmiştir (166). Ayrıca etanerseptin alopesi areatada etkili olmadığını bildiren farklı yayınlar da mevcuttur (167). Başka bir biyolojik ajan olan alefaseptin haftalık 15 mg intramuskuler 12 hafta boyunca uygulama sonrasında alopesi areata tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir (168).

2.10.2.7. Prostaglandin Analogları

Bimataprost ve latanaprost glokomda kullanılan prostaglandin analogları olup kirpiklerde hipertrikoz yapma özelliğine sahiplerdir. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da anagen fazın uzamasını sağlayarak etki göstermektedirler (169). Yapılan bir çalışmada 54 alopesi universalis hastasına saçlı derisine intralezyonel kortikosteroid, topikal %0,025'lik triamsinolon asetonid ve kaşları için %0,005 latanaprost solusyonu uygulanmış olup 10 kişiden oluşan kontrol grubuna sadece saçlı derisine intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu yapılmıştır. Sonuç olarak topikal latanaprost tedavisi alan hastaların % 45'inin kaşlarında kozmetik iyilik oluşturacak kaş çıkışı gözlenmiştir (170). Ayrıca literatürde prostaglandin analoglarının kaş çıkışında etkisiz olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (171).

2.10.3. Diğer Tedaviler

2.10.3.1. Kriyoterapi

Kriyoterapinin tam etki mekanizması bilinmese de keratinostiler üzerinde meydana getirdiği kısmi hasar sonrası antijenik yapılarda değişiklik meydana getirdiği ve

lokal inflamasyona neden olarak vazodilatasyon sonrası kan akımı artışıyla birlikte foliküler saç uzamasını uyardığı düşünülmektedir (172). Literatürde 11 alopesi areata hastasına 2 hafta arayla maksimum 5 seans kriyoterapi uygulanmış olup hastaların %50'sinde %75 üzerinde; hastaların % 30'unda % 50-75 arasında saç çıkışı olduğu bildirilmiştir (172).

2.10.3.2. Psikososyal Destek

Generalize aksiyete bozuklukları, depresif ataklar alopesi areatada en sık görülen psikiyatrik bozukluklardır (83). Alopesi areatada, psikiyatrik hastalıkların tedavisine yönelik yayınlar literatürde sınırlı sayıda mevcuttur. Daha önce 60 alopesi areata hastasıyla yapılan bir çalışmada, 30 hastaya 5 mg/ml triamsinolon asetonid aylık yapılmış olup diğer 30 kişilik hasta grubuna major depresyon tanısıyla 20 mg/gün sitalopram uygulanmıştır. Saçlarının < % 25 dökülmesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak her iki grup arasında alopesik yamaların boyutları açısından fark saptanmamıştır. Tedavi kesildikten sonraki 6 ay içerisinde triamsinolon injeksiyonu yapılan % 66,7 hastada nüks olurken, kombine tedavi alan hastaların sadece % 20'sinde hastalığın tekrarladığı gözlenmiştir (173). Başka bir çalışmada 8 alopesi areata hastasına 20 mg/gün paroksetin, 5 alopesi areata hastasına ise plasebo verilmiştir. Paroksetin uygulanan hastaların depresyonunda azalma gözlenirken hastaların 2'sinde tam, 4'ünde ise kısmi saç çıkışı gözlenmiştir (174). Ayrıca trisiklik antidepresanların alopesi areatada etkinliğini gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır (175).

2.10.3.3. JAK inhibitörleri

JAK 1/ 3 inhibisyonu yapan tofasitinib; romatoid artrit (176), psoriasis vulgaris gibi otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır. Saç foliküllerinin anagen fazını uzatarak alopesi areatada son dönemlerde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (177). Yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca günde eşit 2 doza bölünerek verilen 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen 66 alopesi areata hastasının %32'sinde %50 ve üzerinde saç çıkışı olduğunu göstermiştir. Ayrıca ilacın sonlandırılmasından ortalama 8,5 hafta sonra dökülmenin tekrarladığı gösterilmiştir. Jabbari ve ark.'larının takip ettiği alopesi areata tanılı tedavilere dirençli kadın hastaya 10 mg/ gün sistemik tofasitinib verilmiştir. Hastanın 3. ayın sonunda yan etki gözlenmeden saçlarının %94' ü geri gelmiş ve kaş kirpiklerinde belirgin çıkışlar saptanmıştır (178). Xing ve ark.'larının 3 alopesi areata

tanılı hastada kullandıkları günde 2 kere 20 mg JAK1 ve JAK2 inhibitörü olan ruxolitinin tedavisinde 3-5 ay içerisinde tüm hastalarda tama yakın saç gelişimi bildirilmiştir (179). CD8⁺NKG2D⁺ T hücrelerinin alopesi areata plaklarında infiltre olarak IFN γ 'nın ve sonrasında IL15 ve IL-15R α üretimine neden olduğu bilinmektedir. Sonrasında oluşan sitokinler T hücrelerinin tekrar aktive olmasına neden olarak alopesik plakların da oluşmasına neden olan bir kısır döngü yaratmaktadır. JAK inhibitörlerinin bu döngüde inhibisyon yarattığı düşünülmüştür (180). Mackay- Wiggan ve ark.'larının takip ettiği 12 orta ve ciddi alopesi areatası olan hastaya 3- 6 ay boyunca günde 2 kere 20 mg sistemik ruxolitinin tedavisi verilmiş olup hastaların % 75' inde ciddi yan etki olmadan anlamlı saç çıkışı gözlenmiştir (181). Craiglow ve ark' ları, topikal tedavilere dirençli alopesi universalis tanılı hastada günde 2 kere kullandıkları % 0.6' lık topikal ruxolitinin ile başarılı bir sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir. Hastanın 12. haftada kaşlarında tama yakın düzelme ve saçlı derisinin % 10'unda bölgesel terminal kıl çıkışı saptandığı bildirilmiştir. Topikal tedavinin özellikle JAK inhibitörlerinin ciddi yan etkilerinden kaçınılmasını istedikleri pediatrik hasta grubunda alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür (182). Başka bir olgu bildiriminde, topikal ve sistemik tedavilere dirençli tırnak tutulumu olan alopesi universalis tanılı hastada günde 2 kere 5 mg sistemik tofasitinib tedavisi verilmiştir. Hastanın 10. ayda tam saç çıkışı olmuştur ayrıca tüm tırnak plaklarında belirgin düzelme gözlenmiştir (183).

Tofasitinibin yan etkileri arasında tüberküloz aktivasyonu, fırsatçı infeksiyonlar, dislipidemi, kreatinin yüksekliği, hemoglobin, nötrofil ve lenfosit sayılarının düşüklüğü, alt yüksekliği vardır. Bu istenmeyen etkiler özellikle günlük 10 mg'ı aşan dozlarda ortaya çıkar (184). Sınırlı sayıda çalışma olmasına karşın sistemik tofasitinib tedavisinin alopesi areatada etkin olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

2.11. Ayırıcı Tanı

Alopesi areatayla ayırıcı tanıya giren hastalıklar ön planda siktariyel olmayan saç hastalıklarıdır. Hastalığın lokalize formu, tinea kapitis, trikotilomani, traksiyonel alopesi, gevşek anagen saç sendromu, basınç ile ilişkili alopesi, temporal triangular alopesi daha nadir olarak sekonder sifiliz ile klinik olarak benzer bulgular verebilir. Trikotilomani, alopesi areatayı taklit edebilir. Minyatürize saçların görülmemesi ayırıcı

tanıda yardımcı olur. Trikotilomanide saç kaybı asimetriktir ve hasar gören saçlar saçlı deriye sıkıca tutunmuştur. Triangular temporal alopeside klinik veya histolojik olarak inflamasyona rastlanmaz. Sifilitik alopesi, alopesi aretaya oldukça benzer. Alopesik plaklarda nadiren tam saç kaybı görülmesi sifilitik alopesiyi düşündürmelidir. Diffuz alopesilerle ayırıcı tanısında her ne kadar klinik bulgular ve hastanın hikayesi yeterli olsa da bazen histopatolojik inceleme gerekebilir. Telogen effluvium ve androjenetik alopesiyle (33) ayırıcı tanı yapılması uygundur. Telogen effluviumda çekme testinin pozitif olması, androjenetik alopeside ise frontotemporal ve vertex bölgesinde belirgin saç dökülmesi olmadan gözlenen saçlarda azalma ayırıcı tanıda yardımcı olur. Alopesi areata, nadiren sikatrisyel alopesilerin erken dönemiyle ayırıcı tanıya girer ve histopatolojik incelemeyle tanı kesinleştirilir. Diskoid lupus eritematozus ve liken planopilaris terminal saç köklerinde kalıcı hasar bırakır. Tinea kapitis saç foliküllerinin üst kısmında inflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olur, periodik asit-Schiff (PAS) boyamayla etken gösterilebilir. Çocuklarda yama tipi saç kaybında alopesi areata ayırıcı tanıya alınmalıdır. Genellikle inflamasyon veya daha sıklıkla lezyon bölgesinde hafif skuam gözlenir.

2.12. Prognoz

Alopesi areata mekanizması net aydınlatılmamış ve seyri kestirilemeyen bir hastalıktır. Genelde çoklu ataklar halinde ilerleyen ve spontan remisyon görülen hastalık çok nadir olarak geçici alopesik plaklar olarak ortaya çıkar. Nüks oldukça sıktır. Literatürde % 85 oranında tekrarlama riski olduğu bildirilmiştir (185). Saçlı derinin % 50'sinden fazlasının tutulduğu durumlarda spontan remisyon oranı % 8 iken saçlı derinin % 25'inden azının tutulumu sırasında spontan remisyon oranı % 68'e çıktığı bilinmektedir (186).

Bazı faktörlerin saç çıkışını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Alopesi universalis, alopesi totalis gibi yaygın klinik formlarda saç çıkma olasılığı lokalize veya hafif formlara göre daha az olduğu bildirilmiştir. Bunun tek istisnası akut diffuz alopesi totalis veya universalis formudur (187). Literatürde yapılan 191 hastalık bir çalışmada sınırlı yamaları olan alopesi areata hastalarının % 40- % 70'inde yeni saç çıkışı gözlenmiştir (186). Ayrıca alopesi areatanın alopesi universalise geçiş riski yaklaşık % 5 olarak bildirilmiştir. Bir başka kötü prognostik belirteç çocukluk çağı başlangıcıdır

(188). Prognoz açısından tam anlamıyla olumsuz bir durum olmasa da çocukluk çağı alopesi areata hastalığının prognozu yetişkin dönem hastalığına göre daha kötü seyirlidir. Diğer kötü prognostik faktörler arasında ofiyazik varyant, hastalığa bağlı tırnak değişiklikleri, aile hikayesi, atopi, eşlik eden otoimmün hastalıklar, hastalığın 1 seneden uzun sürmesi bulunur (42, 117).

2.13. Lazer

Lazer kelimesi “light amplification by the stimulated Emission of Radiation” kelimelerinin baş harflerinden oluşur. Türkçe olarak uyarılmış radyasyon yoğunlaştırılmasıyla uyarılmış ışık demeti anlamına gelmektedir (189). Lazer, 1960’lı yıllarda dermatolojide kullanım alanı bulmuştur. Lazerler temel olarak 4 ana yapıdan oluşurlar. Bunlar lazer maddesi, optik kavite, güç ünitesi ve iletim sistemidir. Lazerler, optik kavite içerisindeki lazer maddesine göre adlandırılırlar. Bu ortamın gaz olduğu lazerler, argon, kripton, karbondioksit, helyum- neondur. Sıvı ortama sahip lazerler pulse dye, rhodamine, dye lazerlerdir. Katı ortam içeren lazerler arasında ise ruby, alexandrite, erbium, diod ve neodymium: yttrium-aluminium-garnet lazerler bulunmaktadır.

Bu aktif maddeler yardımıyla lazerler belirli dalga boyunda, paralel, tek yönlü hareket eden ışın üretirler. Lazer ortamına pompa sistemiyle uyarı verilir ve aktif madde uyarılır. Sonrasında düşük enerjili yörüngelere geçişi sırasında foton ışınması oluşur. Sonuç olarak paralel aynalar arasında fotonlar toplanır. Lazer ışığı tek yönlü, tek fazlı (koherent) ve tek renklidir (monokromatik) (190). Ayrıca birbirine paralel olan lazer ışınları yüksek yoğunluğa ulaşarak daha parlak güçlü bir renk oluştururlar.

Lazer ışını, deri etkileşimi sonrası 4 farklı yol izleyebilir. Doku tarafından emilebilir (absorbsiyon), doku içinde dağılabilir, %4-7 oranında yansiyabilir veya iletilebilir.

Vücutta belirli dalga boyundaki ışığı absorbe yeteneği olan doku bileşenleri bulunur. Bu elemanlar lazerlerin ana hedefleridir. Bu yapılar için kromofor terimi kullanılmaktadır. Derinin temel kromoforları arasında hemoglobin, melanin su, karoten vardır. Ayrıca ekzojen olarak tatuaj boya, doku proteinleri gibi yapılar kromofor

olarak davranabilirler. Bu kromoforlar uygun dalga boyuna sahip ışığı selektif olarak absorbe ederek ısı ortaya çıkarırlar. Termal etkileşim ile doku hasarı meydana gelir.

Lazer enerjisinin dokudaki etkileri arasında ısıya bağlı oluşan fototermal etki, vibrasyon dalgalarının dokuda meydana getirdiği fotoakustik etki ve kromforlarda ısı etkisiyle oluşan fotokimyasal etki bulunur. Fototermal etki dermatolojide kullanım alanı bularak tıbbi amaçlı kullanılan lazerlerin temel etki mekanizmasını oluşturmuştur (191). Bu etkiye göre belirli dalga boylarındaki ışık kromoforlar tarafından emilir ve ısı ortaya çıkar. Etkinin meydana geldiği bölgede *DNA*, *RNA* ve diğer hücre proteinleri hasara uğrar, koagülasyon meydana gelir. Termal nekroz oluşurken çevre doku termal etkiden korunur.

Selektif fototermaliz kavramı 1980'li yıllarda ortaya atılmıştır (192). Bu etkinin oluşabilmesi için termal gevşeme zamanının içeriğini aydınlatmak gerekir. Bu kavram, lazer uygulanan dokuda oluşan ısının % 50' sini çevre dokuya iletmeden kaybetmesi için gereken zaman veya etraftaki dokuya ısı transferi yapmaksızın % 50 soğuması için gerek süre olarak tanımlanmıştır. Ayrıca hedef kromoforun boyutunun karesine eşittir. Dokuların birbirinden farklı termal gevşeme zamanı olması, sadece hedef dokuda istenen etkiyi oluştururken çevre dokuda minimal hasara neden olur. Selektif fototermaliz etkisi oluşturabilmek için lazerlerin optimal atım süresinin termal gevşeme zamanına eşit veya bu süreden daha kısa olması istenir.

Doku üzerinde istenen etkinin ortaya çıkabilmesi için dalga boyu, uygun enerji ve enerji yoğunluğu, atım süresi, uygulama sıklığı, lezyondan geçiş sayısı rol oynar. Lazer terimleri tablo 1'de belirtilmiştir

Tablo 1. Lazer terimleri, anlamları ve birimleri

| Terim | Anlamı | Birim |
|---------------------------|--|-------------------|
| Dalgaboyu | Peşpeşe dalgaların tepe noktaları arasındaki fiziksel mesafe | nm |
| Güç | Üretilen enerjinin oranı | W |
| Tekrarlama oranı- Frekans | Saniyedeki atım sayısı | Hz |
| Pals (Atım) Süresi | Lazer atımının temporal uzunluğu | µs veya ms |
| Pals (atım) Enerjisi | Lazer atımının ışımsal enerjisi | J |
| Tepe noktası Gücü | Herbir lazer atımı süresince sahip oldukları güç seviyesidir | W |
| Spot büyüklüğü | Lazer ışınının hedef bölgede etki ettiği dairesel alanın çapını tanımlar | mm |
| Akısı | Birim alan gönderilen enerji miktarı | J/cm ² |

Lazerler, atım özelliklerine göre devamlı atımlı, yalancı devamlı atımlı, uzun atımlı, aralıklı atımlı ve Q anahtarlı olarak gruplandırılabilir. Devamlı dalga üreten lazerlerin tepe gücü düşük olmakla beraber hedef dokunun devamlı radyasyona maruz kalması dokunun istenilenin üzerinde hasarına neden olabilir. Karbon dioksit lazer ve argon lazer devamlı atım yapabilen lazerlerdir (193). Yalancı devamlı atımlı lazerlere örnek olarak KTP lazer gösterilebilir. Bu tip lazerlerde aralıklı atımların birikim etkisiyle devamlı atımlı lazerlere benzer biçimde doku hasarı gelişebilir. Aralıklı atımlı lazerler ise yüksek tepe gücüyle yoğun bir enerji üretmek için kullanılırlar. Q anahtarlı lazerlerde nanosaniyeler içerisinde oluşturdukları yüksek güçte lazer enerjisini hedef kromofora ileten aralıklı atım yapan lazerlerin farklı bir formudur. Özellikle melanazom ve dövme pigmentlerinin hedef alındığı bu seçenek, Nd-YAG, alexandrite ve ruby lazerlerde kullanılmıştır. Aralıklı atım yapan diğer lazerler pulse dye lazer ve diod lazerdir. Özellikle dövme pigmentinin termal relaksasyon zamanının kısa olması atım hızı yüksek lazerlerin ihtiyacını doğurmuş olup, pikosaniye lazerler son dönemde geliştirilmiştir.

Dermatolojide görünür dalga boyundaki lazerler çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Yeşil ve sarı renkli mili saniye atımlı lazerler olan ktp ve pdl daha çok

vasküler malformasyonlar, fotoyaşlanma ve epidermal pigmentasyonda kullanılırken, yeşil sarı renkli devamlı atımlı lazerler yüzeysel telenjektazi tedavisinde kullanılırlar. Q anahtarlı lazerler, pigmentasyon ve dövme tedavisinde kullanım alanı bulmaktadır. Nd: YAG lazerler gibi kırmızı ve yakın kızıl ötesi milisaniye atımlı lazerler derin vasküler lezyonlar ve hipertrikoz tedavisinde kullanılır. Tablo 2’de dermatolojide kullanılan lazerler ve endikasyonları özetlenmiştir.

Tablo 2. Lazerler, dalga boyları ve kullanıldıkları endikasyonlar

| Lazer tipi | Dalga boyu (nm) | Kullanım endikasyonu |
|--------------------------------|--------------------|----------------------|
| Pulsed dye lazer | 585, 590, 595, 600 | Vasküler lezyonlar |
| Uzun vuru süreli Nd: YAG Lazer | 1064 | Vasküler lezyonlar |
| QS Nd: YAG lazer | 532 | Pigmentasyon, dövme |
| Q anahtarlı Ruby lazer | 694 | Pigmentasyon, dövme |
| Q anahtarlı Alexandrite lazer | 755 | Pigmentasyon, dövme |
| Kripton lazer | 568 | Vasküler lezyonlar |
| Argon lazer | 488-514 | Vasküler lezyonlar |
| Alexandrite lazer | 755 | Vasküler lezyonlar |
| (KTP) lazer | 532 | Vasküler lezyonlar |
| Er:YAG lazer | 2940 | Deri rejuvenasyonu |
| CO2 lazer 1 | 10600 | Deri rejuvenasyonu |

2.13.1. Nd: YAG Lazer

ND: YAg lazerler 1064 nm dalga boyuyla derin dokuya penetrasyon gösterebilen lazerlerdir. Hedef kromofor hemoglobindir. En sık vasküler lezyonların tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Daha derin küçük çaplı lezyonlarda etkinliği artar. Melanin tarafından absorpsiyonu yeterli olmadığından dolayı kullanım kolaylığı sağlar (194). Q anahtarlı formu ota nevus gibi çeşitli pigmente lezyonların tedavisinde kullanılır (193). Frekansı 2 kat arttırılmış Q anahtarlı formu melanin tarafından absorbe edilebilmektedir ve yüzeysel pigmentasyon ve dövme tedavisinde kullanılabilir (193). Ayrıca epilasyon (195), cilt yenileme (196), sikatris, keloid, tırnak mantarı (197) tedavisinde etkili bulunmuştur.

2.13.2. Aleksandrite Lazer

Hedef kromoforu melanin olan Alexandrite lazerin dalga boyu 755 nm'dir. Orta derinlikte bir erişime sahiptir. Epilasyonda, özellikle mavi- yeşil tatuaj (198) tedavisinde kullanılır.

2.13.3. Argon Lazer

Argon lazer 1970'li yıllarda port wine stain tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Oldukça geniş bir dalga boyu spektrumu mevcuttur. Oksihemoglobinin ve melanin tarafından 488 ve 514 nm dalga boyları arasında emisyon oluşturulur (199).

2.13.4. Ruby Lazer

Pigmentli lezyonların tedavisinde etkin bir biçimde kullanılan ruby lazer 694 nm dalga boyuna sahiptir. *Cafe au lait* makülleri, Becker nevus, koyu mavi, yeşil tatuaj silinmesinde kullanılır. Ayrıca epilasyonda koyu kıllar üzerine etkindir (193).

2.13.5. CO₂ Lazer

Hedef kromoforu su olan CO₂ lazer 10600 nm dalga boyuna sahiptir. Ana tedavi endikasyonları akne siktarisleri, kırışıklıklardır. Ayrıca solar lentigo gibi yüzeysel güneş hasarına bağlı lezyonlarda da kullanılabilirdiği gösterilmiştir. Dokuda vaporizasyon ve koagülasyon meydana getirirler. Kollajen uyarımı ile doku sıkılaşması, hemostaz oluştururlar. Çevre doku hasarına bağlı pigmentasyon bozuklukları, uzamış eritem, infeksiyonlar, sikatriks gibi yan etkilere sebep olabilirler (200).

2.13.6. Excimer Lazer

Ultraviyole B radyasyon sisteminin kullanıldığı excimer lazer 308 nm dalga boyuyla dermatolojik birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Vitiligo, psoriasis vulgaris, alopesi areata, mikozis fungoides, CD 30 + lenfoproliferatif hastalıklar gibi çeşitli durumlarda kullanıldığı bildirilmiştir (201).

2.13.7. Pulse Boya Lazer

Selektif fototermoliz esasına dayanan pulse dye lazerlerin ana hedefi damarlardır. Sıklıkla port wine stain, rozasea, superfisiyal hemanjiyomlar gibi kutanöz vasküler lezyonların tedavisinde kullanılırlar. Dalga boyları 577 nm 585 nm 595 nm

arasında değişmektedir. Uzun dalga boyu daha derin bir penetrasyon sağlar. Pigmentasyon, purpura, atrofik sikatris gibi yan etkiler uygulama sonrası ortaya çıkabilir (202).

2.13.8. Diod Lazer

Diod lazer 800- 810 nm dalga boyuyla süperfisiyal, derin küçük ve orta çaplı telenjektazilerin tedavilerinde ve epilasyon amaçlı kullanılmaktadır (203).

2.13.9. Er: YAG Lazer

Hedef kromoforu su olan Er: YAG lazerin dalga boyu 2940 nm'dir. Yüzeysel dokular tarafından 12- 18 kat daha yüksek oranlarda absorpsiyon görülür. Er: YAG lazer başta epidermal olmak üzere dermal lezyonlarda da kullanılabilir (204). Ablatif deri soyma işleminde kullanılan CO₂ lazerde görülen ödem, uzamış eritem, yanma hissi, pigmentasyon değişiklikleri, sikatris ve infeksiyonların fraksiyonel Er: YAG lazerde daha az görülmesi beklenir (205). Ayrıca bu yan etkileri minimal düzeye indirmek amacıyla fraksiyonel fototermoliz kavramı ortaya atılmıştır (206). Homojen bir biçimde oluşturulan mikroskobik termal saha dizisi ile 200 – 400 µm derinliğe penetrasyon gösterebilen termal hasar sütunları oluşturulur. Bu alanın çevresinde korunmuş normal deri alanları vardır. İyileşme süreci bu şekilde daha hızlı gerçekleşir. Mikroskobik termal saha alanının yoğunluğu ayarlanabilir. Normal deri yüzeyinin % 20'sine denk gelir. Er: YAG lazerlerin endikasyonları arasında akne sikatrisleri, fotoyaşlanma periorbital kırışıklıklar, bazı diskromiler, stria distansa, ksantalezma, seboreik keratoz, aktinik keratoz gibi benign ve premalign lezyonlar bulunur (193, 207) .

2.13.10. Düşük Güçte Lazer Tedavisi

Dalga boyu 500- 1100 nm arasında değişen bu lazer tipinde dokularda harabiyet yaratmadan iyileşme stimülasyonu yaratılması hedeflenmiştir (208). Günümüzde düşük güçte lazer tedavileri yara iyileşmesinde, inflamasyonun azaltılmasında, ödem, kronik eklem hastalıklarında, nörolojik hastalıklarda ve ağrı tedavisinde kullanılmaktadır (209). Mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Etki mekanizması çeşitli hipotezlere dayandırılan bu lazer türü fotokimyasal etki gösterir.

Lazer tarafından meydana getirilen fotonlar hücre ve mitokondri membranı tarafından absorbe olur. Foton enerjisi hücre içi moleküllere aktarılarak çeşitli

enzimlerde değişiklikler meydana gelir. Hücre içi ATP sentezi gerçekleşir. Tekli oksijen molekülleri, dna replikasyonu ve nörotransmitter salınımı artar. Sonuç olarak doku yenilenmesi, ağrının ve inflamasyonun azalması gibi çeşitli fizyolojik değişiklikler meydana gelir (208).

2.13.11. Lazerin saç a olan etkileri

Saç stimulasyonu ve fotobiyostimulasyonun ilk örneklerinden biri 1960' lı yılların sonunda Endre Mester tarafından 694 nm ruby lazerin fareler üzerinde kullanımı sırasında gösterilmiştir (210). Sonrasında düşük güçte lazer tedavileri saç dökülmesi aktif olarak kullanılmaya başlanmış ve 2007 yılında erkek, 2011 yılında ise kadın tip saç dökülmesinde FDA onayı almıştır.

Lazer fototerapisi anagen fazın süresini uzatır ve anagen saç foliküllerinin oranını arttırarak saç uzamasını sağlar (25, 211).

Lazer epilasyon sonrasında istenmeyen bir yan etki olan paradoksal hipertrikozun literatürde sıklığı % 0,6-10 arasında değişmektedir (25). Çeşitli çalışmalarda uzun atımlı Alexandrite lazer (755 nm) ve polikistik over sendromlu hastalarda da kullanılan IPL sonrası oluşan paradoksal hipertrikozun oluşabildiği gösterilmiştir (212). Tam etki mekanizması bilinmeyen bu durumun hücre hasarı oluşturmayan dozlarda meydana gelen termoliz sonrası ısı şok proteinleri (25) ile uyarılan foliküler kök hücre proliferasyonu ve differansiyasyonuna ayrıca bazı faktörlerin salınımına bağlı oluşan foliküler anjiogenez (213) ile ilişkili olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Bu durum, lazerin çeşitli saç dökülme tiplerinde alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir. Literatürde farklı dozlarla yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Wiramanayake ve ark.'larının (25) yaptığı çalışmada 655 nm dalga boyu kullanılan HairMax LaserComb® (Lexington International, LLC), alopesi areatalı C3H/HeJ fareleri üzerinde kullanılmıştır. Farelerin 6'sına lazer uygulaması yapılmış, diğer yarısına ise placebo haftada 3 gün 6 hafta boyunca tatbik edilmiştir. Lazer uygulanan deneklerde 6. Haftanın sonunda saçların tam gelişimi gözlenirken kontrol grubunda saç çıkışı izlenmemiştir. Histopatolojik incelemede ise lazer uygulanan deneklerin subkutan dokusundaki saç foliküllerinin çoğu anagez fazda iken, kontrol grubunun saç foliküllerinin telogen fazda olduğu gösterilmiştir.

Leavitt ve ark.'larının androgenik alopesili Norwood- Hamilton evre 2a- 5 erkeklerle yaptığı çift kör kontrollü çalışmada haftada 3 seans 655 nm dalga boylu HairMax LaserComb kullanılmıştır. Kontrol grubuna placebo tatbik edilmiş olup 26 hafta sonunda düşük güçte lazer tedavisi uygulanan grupta saç yoğunluğunun ve genel saç uzamasının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (26).

Bir başka çalışmada Munck ve ark.'ları (214) HairMax Laser Comb tedavisini erkek ve kadınlarda androgenik alopesi tedavisinde kullanmışlardır. Haftada 3 seans uygulanan tedaviye alınan 32 hasta 24 ay takip edilmiştir. Hastaların bir kısmına topikal minoksidil veya oral finasterid tedavisi de verilmiştir. Hastaların 8'inde anlamlı, 20 sinde orta düzeyde saç uzaması gözlenmiştir. Sonuç olarak 655 nm düşük güçte lazer tedavisinin kadınlarda ve erkeklerde androjenetik alopesi tedavisinde etkin bir tedavi olduğu bildirilmiştir. Lazerin monoterapi ve adjuvan tedavi olarak kullanımının saç çıkışı üzerine etkisi vurgulanmıştır.

Podda ve ark.'ları (215) 5 sikatrisyel alopesi hastasında saç transplantasyonu sonrası Er: YAG lazer'in etkinliğini değerlendirilmişlerdir. Transplantasyon sırasında alıcı çukurcuklara horizontale yakın oblik açılarda minimal termal hasar yaratacak dozlarda (80- 120 J/cm² ve 8- 12 atım) lazer uygulanmıştır. Transplantasyondan 3 hafta sonrasında tam saç dökülmesi, 10- 12 hafta sonra ise saç gelişimi bildirilmiştir. Anlamlı bir yan etki gözlenmemiş olup mini ve mikro greftlerde yaklaşık %95 sağ kalım olduğu bildirilmiştir.

Literatürde Excimer lazerin alopesi areatada etkinliğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Al- Mutairi ve ark.'larının (216) yaptığı 18 alopesi areata hastasında 42 rekalsitran plağa 308 nm excimer lazer haftanın 2 günü 12 hafta boyunca uygulanmıştır. Lezyonlardan 1 tanesine tedavi uygulanmamış olup her hastada kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Tedaviye haftada 2 seans 12 hafta boyunca devam edilmiştir. Alopesik plakların %41,5' unda saç gelişimi gözlenmiştir. Excimer lazerin, saçlı derideki sınırlı hastalık için etkin bir tedavi olduğu, fakat ekstremitelerde etkinliğinin yetersiz olduğu bildirilmiştir.

Bir başka çalışmada Ohtsuki ve ark.'larının (217) takip ettiği çeşitli şiddetteki 16 alopesi areata hastasında 308 nm excimer lazer uygulanmıştır. Hastaların 14'ünde saç

çıkışı gözlenmiş olup 10 hastada %50 üzerinde saç gelişimi gözlenmiştir. *Excimer* lazerin saç çıkışı üzerindeki etkisi immunomodulasyona ve T hücrelerin apoptozunun induksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Lee ve ark.' ları (218) 1550 nm fraksiyonel erbium- glass lazerin kadın tipi saç dökülmesinde etkinliğini araştırmışlardır. Toplam 28 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup 2 hafta arayla 10 seans tedavi uygulanmıştır. Prob çapının 5-10 mm, atım enerjisinin 6 mj, yoğunluğun 800 spot/cm² olduğu ve statik modun kullanıldığı seanslarda 5 ay sonunda hastaların saç yoğunluğunda ve saç shaftı çapında fototrikogram ve genel fotoğraflamayla anlamlı artış olduğu gözlenmiştir.

Literatürde lazerin saç gelişimi üzerine olumlu etkisini gösteren çeşitli olgu bildirimleri de mevcuttur. Ho Yoo ve ark.'larının (219) uyguladığı alopesi areatada fraksiyonel fototermoliz lazer uygulamasında (MOSAICTM Lutronic Corp. Korea), 35 yaşında 2 sene boyunca topikal tedavilere dirençli erkek hasta 24 hafta boyunca haftalık tedavi edilmiştir. Her seansta lezyonlardan 2 kere geçilmiştir. Atım enerjisi 10-15 mj ve dansite 300 MTZ/cm²/geçiş olarak belirlenmiştir. İlk saç çıkışı 1 ay sonra, tam saç çıkışı ise 6 ay sonrasında gözlenmiştir. Saç çıkışının T- hücre apoptozisi ve perifoliküler lenfositik infiltratın mikroskobik termal hasar sonucu dağılmasıyla oluşan anagen fazın uzamasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Yalıcı- Armağan ve ark.'larının (220) yaptığı 32 kişiden oluşan 2 seneden uzun süren dirençli alopesi areata tanılı hastada, Nd: yag lazer ve fraksiyonel karbondiyoksit lazer kullanılmıştır. Hastaların alopesik 3 adet plağı belirlenmiş ve sonrasında plakların birine fraksiyonel karbondiyoksit lazer (Laserscope, Lyrai TM, 30 msn vuru süresi ve 10 joule/cm² doz) diğer alopesik plağa ise Nd: Yag lazer (Lutronic, eCO2TM, 10-45 milijoule/cm² enerji aralığında 30 watt güç ile, 120 mikrometre “prob” çapı ile) uygulanmıştır. Sonuncu plak ise kontrol grubu olarak takip edilmiştir. Seans aralığı 2- 8 hafta arasında değişmekte olup toplam 2-6 lazer seansı sonrası hastaların takip edilen 3 alopesik plağında ortalama saç sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

2.14. Saç Hastalıklarında Tanısal Yöntemler

2.14.1. Çekme Testi

Başparmak ve işaret parmağı arasında 50-100 tel saç güç uygulanmadan distale doğru çekilir. Saçlı derinin çeşitli bölgelerinde işlem 6-8 kere tekrarlanır. Aktif dökülme sırasında 5 adetten fazla telogen saç gözlenir. Telogen effluvium ve alopesi areatanın aktif döneminde yardımcı bir yöntemdir (33).

2.14.2. Saç Dökülmesinde Kantitatif Analiz

Günlük 50-100 saç teli kaybı normal olarak kabul edilir. Hastaların gün boyu tarama yıkanma veya uyuma gibi günlük aktiviteleri sırasında dökülen saçlarını biriktirmeleri istenir. Günlük ortalama saç teli sayısı belirlenir. Hastaların kendilerini saç dökülmesi açısından değerlendirmesi için önerilebilecek bir testtir (33).

2.14.3. Mikroskopik saç analizi

En az 5 gün öncesinde yıkanmamış ve 2 hafta öncesine kadar saça kozmetik uygulama yapılmamış hastalarda, 50 – 100 adet saç telinin forseps yardımıyla koparılmasıyla yapılır. Saçlar 15-20 adet olacak şekilde saydam cam üzerine sabitlenir. Mikroskopta 10'luk veya 40'lik büyütmede kıl kökü ve shaft incelenir (221).

2.14.4. Fototrikogram

Hedef saçlı deri bölgesi traşlanır ve fotoğrafı çekilir. 48 saat sonra aynı saçların tekrar fotoğrafı çekilir. Karşılaştırma yapılarak anagen saçların total saçlara oranı ve total saç uzama hızı hesaplanır (33).

2.14.5. Global Fotoğraflama

Tedavi sonrasında elde edilen yanıtı göstermek amacıyla tedavi öncesi ve sonrası çekilen fotoğrafların karşılaştırılması yapılır (222).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Mayıs 2017 ve ocak 2018 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran hastalar arasından klinik olarak alopesi areata tanısı alan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 25 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Saçlı deri ve/ veya sakal tutulumu olması
2. ≥ 18 yaş
3. En az 3 ay süreyle topikal veya sistemik tedavi almış olmak
4. Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve “Bilgilendirilmiş Onam Formu”nu okuyup imzalamak

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

1. Gebelik
- 2- Laktasyon
- 3- Keloid
- 4- Hipertrofik sikatris hikâyesi
- 5- Fotosensitivite

Hasta Değerlendirme

Lazer tedavisi uygulanan tüm hastaların ismi, yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, daha önce kullandığı tedavileri, iletişim bilgileri, hastalığın lokalizasyonu kaydedildi. Tedaviye başlamadan önce Cannon (450D DS126181) fotoğraf makinesiyle alopesik plakların resimleri çekildi

Toplam 3 seans tedaviden 1 ay sonraki yanıtları değerlendirmek amacıyla hastalar tekrar çağrıldı. Tedavi sonrası alopesik plakların tekrar fotoğrafı çekildi. Global fotoğraflamayla tespit edilen yeni çıkan terminal kılların yüzdesi başarı olarak kabul edildi.

Hastalara, 3. lazer seansından 1 ay sonra değerlendirmek için çağırıldıklarında hasta memnuniyet skalası uygulandı. Hastalar, tedavi sonrası tedaviden memnun kalıp kalmadıklarını 0 ile 5 puan arasında bir puan vererek belirttiler.

Bu değerlendirmeye göre;

- 0 puan hiç memnun değil
- 1 puan çok az memnun
- 2 puan az memnun
- 3 puan memnun
- 4 puan çok memnun
- 5 puan mükemmel olarak kabul edildi.

Tedavi Rejimi

Saçlı deri ve/ veya sakal bölgesinde alopesik plağı veya plakları olan hastalar işlemiden önce fraksiyonel Er:YAG lazer'in olası yan etkileri hakkında bilgilendirildi. Uygulama ncesi alopesik plakların uygun temizliği yapıldı.

Mevcut lezyonlara, fraksiyonel Er:YAG lazer (FOTONA Spectro) 1200 mJ dounda LP (Long Pulse) modunda, PSO₂ başlıkla, 4mm 'prob' çapıyla, 6 Hz frekansla, 1 atım şeklinde tatbik edildi. Kullanılan lazer Resim 1'de ve lazer başlığı Resim 2' de gösterilmiştir.



Resim 1. Fraksiyonel Er:YAG lazer (fotona SP Spectro)



Resim 2. Lazer başlığı PSO₂ (Fraksiyonel Er:YAG lazer başlığı)

İşlemden sonra hastalara nemlendirici ve 30 SPF güneş koruyucu önerildi. Seans aralıkları 4- 6 hafta arasında değişkenlik gösterdi. Tüm hastalara 3 seans lazer tedavisi uygulandı. Toplam 25 hasta çalışmaya dahil edildi.

İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada yer alan tüm değişkenlere ait tanımlayıcı istatistik değerlendirmeler ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normallik testi için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasındaki farklılık, bağımlı gruplarda t testi veya Wilcoxon işaret testi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Science 21. sürüm (SPSS-21) programı ile yapılmıştır. İstatistiksel kararlarda $p < 0,05$ seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edilmiştir, güven aralığı % 95 düzeyinde tutulmuştur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan 16.05.2017 tarihli, 39122051- 604.01.01-1 sayılı yazı ile onay alındı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve onam formu hasta ve araştırmacı tarafından imzalandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 01.05.2017- 01.01.2018 tarihleri arasında yukarıdaki kriterlere uyan daha önce en az 3 ay boyunca sistemik veya topikal tedaviler kullanmış fakat yanıt alamamış 25 alopesi areata tanılı hasta alındı. Hastaların hepsi çalışmayı tamamladı. Hastalara ait bilgiler tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

| Hasta numarası | Cinsiyet | Yaş (Yıl) | Tedavi sonrası memnuniyet puanı* | Tedavi sonrası yanıt (%)** | Tutulmuş | | | Önceki tedavi |
|----------------|----------|-----------|----------------------------------|----------------------------|----------|-----------|-------|---------------------------------------|
| | | | | | Saç | Tüm vücut | Sakal | |
| 1 | E | 48 | 0 | 0 | | Var | | topikal immunoterapi |
| 2 | E | 31 | 3 | 30 | | | Var | topikal steroid |
| 3 | E | 19 | 3 | 60 | Var | | | topikal steroid |
| 4 | E | 20 | 0 | -20 | Var | | | topikal steroid |
| 5 | E | 19 | 0 | -20 | Var | | | topikal steroid |
| 6 | E | 39 | 0 | -10 | | Var | | topikal immunoterapi |
| 7 | E | 25 | 3 | 20 | | Var | | topikal steroid |
| 8 | E | 28 | 5 | 100 | Var | | | topikal immunoterapi |
| 9 | E | 34 | 5 | 40 | Var | | Var | topikal steroid |
| 10 | E | 50 | 3 | 60 | | | Var | topikal steroid |
| 11 | E | 19 | 0 | 0 | | Var | | topikal steroid |
| 12 | K | 42 | 5 | 60 | Var | | | topikal steroid |
| 13 | E | 26 | 0 | 20 | Var | | | topikal immunoterapi |
| 14 | K | 48 | 0 | -70 | Var | | | topikal immunoterapi |
| 15 | E | 36 | 0 | 0 | Var | | Var | topikal immunoterapi |
| 16 | E | 19 | 0 | 0 | Var | | | topikal steroid |
| 17 | K | 55 | 0 | 0 | | Var | | topikal immunoterapi |
| 18 | K | 41 | 0 | 0 | Var | | | topikal immunoterapi |
| 19 | K | 21 | 0 | 0 | | Var | | sistemik siklosporin, topikal steroid |
| 20 | E | 38 | 4 | 30 | Var | | | topikal steroid |
| 21 | E | 24 | 0 | 0 | | Var | | topikal steroid |
| 22 | E | 31 | 5 | 30 | Var | | | topikal steroid |
| 23 | E | 21 | 0 | 20 | Var | | | topikal steroid |
| 24 | E | 25 | 5 | 75 | Var | | Var | Topikal steroid, topikal immunoterapi |
| 25 | K | 20 | 5 | 10 | Var | | | topikal antralin |

* 0 puan hiç memnun değil, 1 puan çok az memnun, 2 puan az memnun, 3 puan memnun, 4 puan çok memnun 5 puan mükemmel olarak kabul edildi.

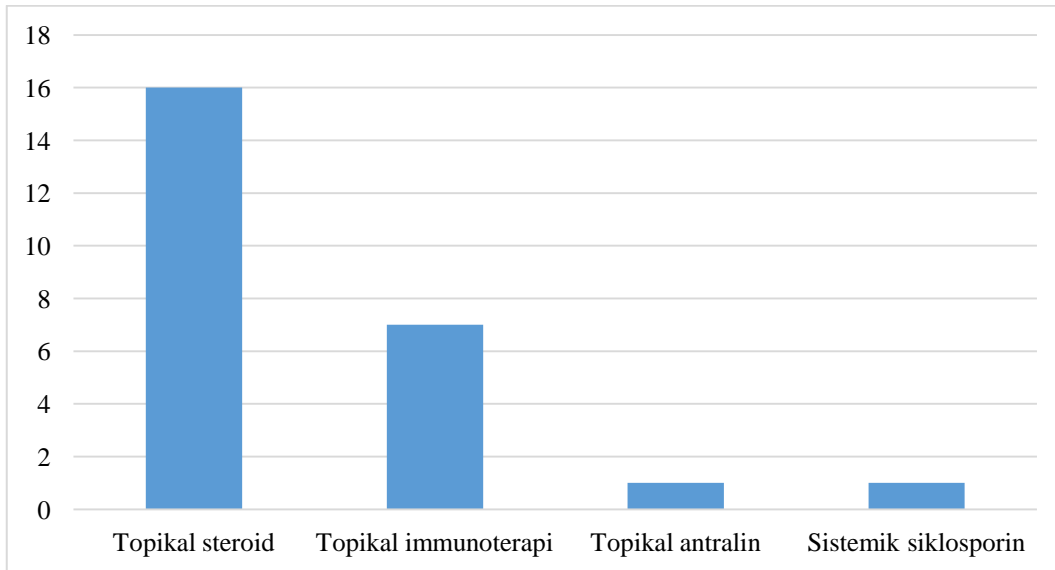
** Tedavi sonrası yanıt oranı

Çalışmaya alınan 25 hastanın 6'sı kadın, 19' u erkekti. Çalışmamızda kontrol grubu kullanılmadı. Hastaların cinsiyete göre dağılımları Şekil 1' de belirtildi.



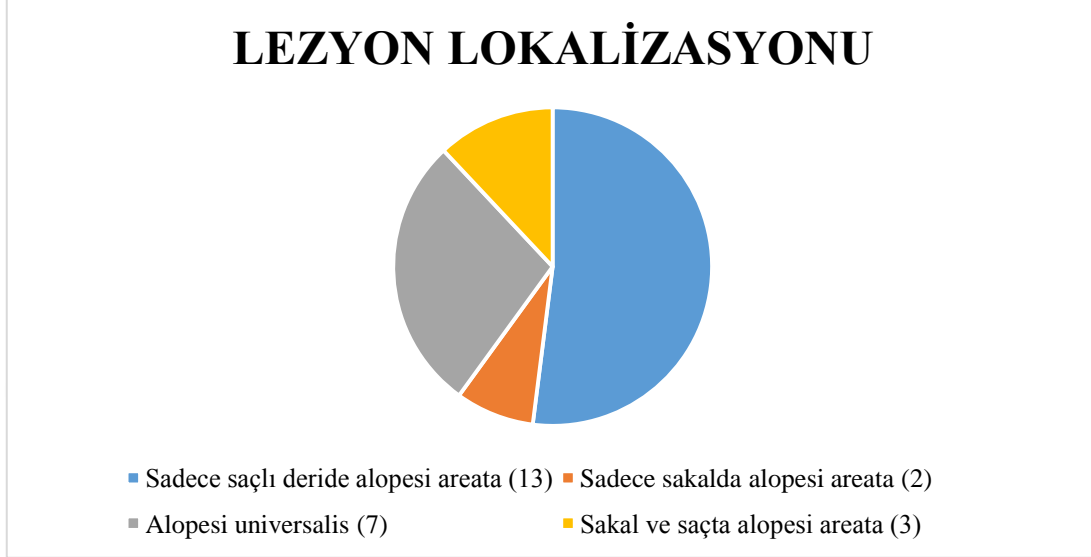
Şekil 1. Çalışma grubu cinsiyet dağılımı

Hasta grubunun yaşları 19-55 arasında değişiyordu. Ortalama yaş $31,16 \pm 11,28$ yıl olarak saptandı. Hastalardan 16'sı lazer tedavisinden önce topikal steroid, 7'si topikal immunoterapi, 1 tanesi topikal antralin, 1 tanesi sistemik siklosporin kullandı. Hastaların daha önce kullandıkları tedaviler Şekil 2' de izlenmektedir.



Şekil 2. Hastaların daha önce kullandıkları tedavilerin dağılımı

Hastaların 13' ünde sadece saçlı deride, 2'sinde sadece sakal bölgesinde, 3 hastada hem sakal hem de saçlı deride alopesik plaklar mevcutken, 7 hastada alopesi universalis saptandı. Hastaların lezyon lokalizasyonları şekil 3' de izlenmektedir.



Şekil 3. Lezyon lokalizasyonuna göre hastaların dağılımı

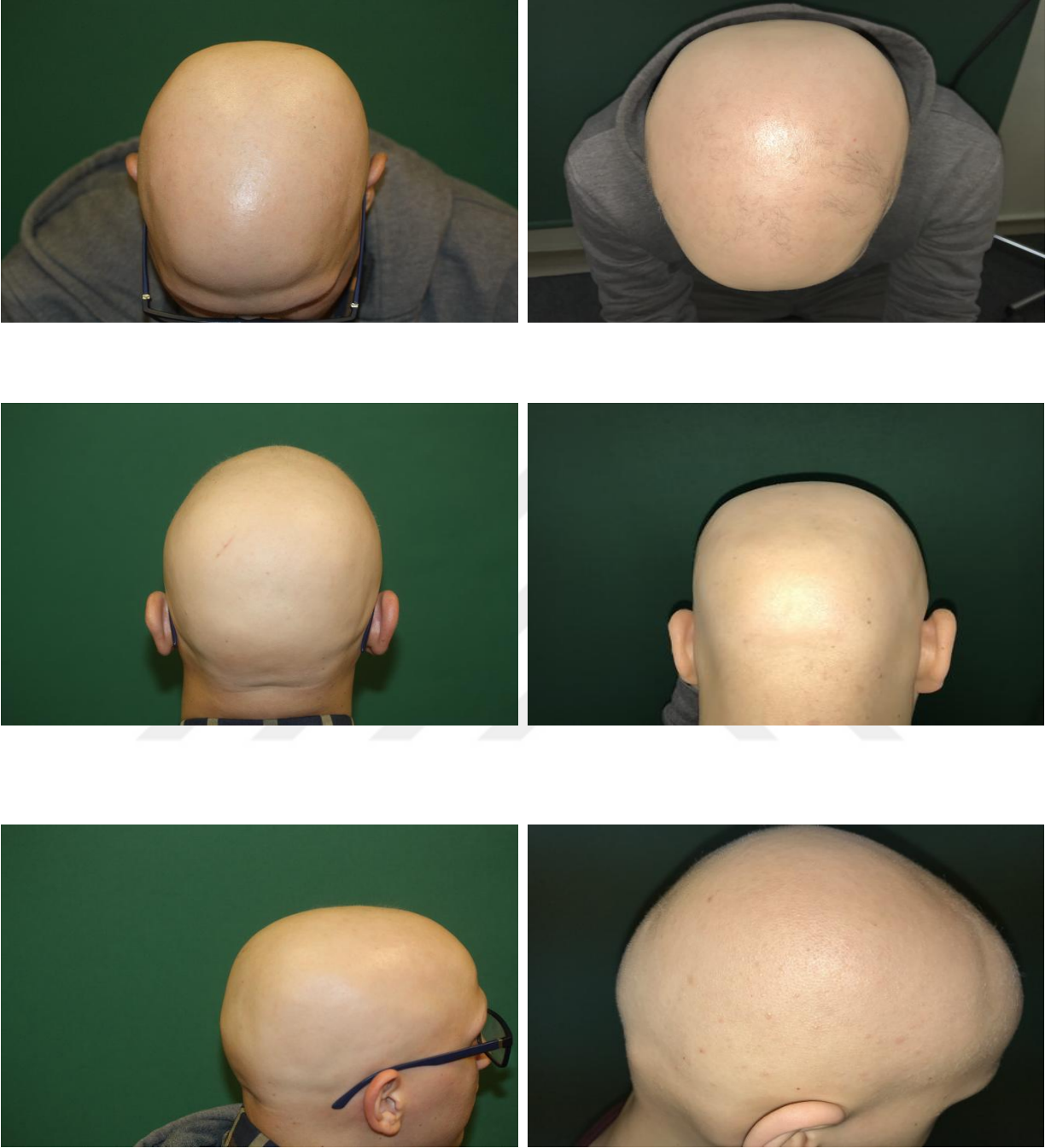
Tedaviyi tamamlayan 25 hastanın fraksiyonel Er: YAG lazer sonrası 4. aydaki terminal saç yanıtları %100 yanıt ile %70 dökülme arasında değişmektedir. Lazer tedavisi sonrası ortalama yeni saç çıkışı yanıtı $17.4 \pm 3,5$ olarak saptandı ($p= 0,022$). Resim 3, 4 ve 5'de hastaların tedaviden önceki ve sonraki yanıtları görülmektedir.



Resim 3. 24 no'lu hastanın lazer tedavisinden önceki fotoğrafı ve 4 ay sonraki fotoğrafı



Resim 4. 4 no'lu hastanın lazer tedavisi öncesi ve tedaviden 4 ay sonraki fotoğrafı



Resim 5. 7 no' lu hastanın tedavi öncesi ve tedaviden 4 ay sonraki resmi

Tedavi sonrası 4. ayda 25 hastaya yapılan memnuniyet anketinde, hastalardan tedaviyi, yanıt açısından 0- 5 arasında puanlandırmaları istendi. Ortalama puan $1,84 \pm 2,21$ olarak saptandı. Hastalarda geçici folikülit ve geçici eritem dışında yan etki gözlenmedi.

5. TARTIŞMA

Alopesi areata; saçlı deri, kaş kirpik, bıyık, sakal ve vücuttaki diğer kılların dökülmesiyle seyreden, genellikle yama biçiminde sikatris bırakmadan gerileyebilen bir hastalıktır (42). Hastalık ataklarla seyreder. Vakaların % 50' sine yakınında 1 sene içerisinde düzelme gözlemlenebilir (220).

Hastalığın etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın patogenezi genetiğin, non- spesifik immün reaksiyonların ve organ spesifik otoimmünitenin rolü üzerinde durulmaktadır (42). Hastalığın başta tiroid hastalıkları olmak üzere diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesi, alopesi areatada otoimmünitenin rolünü ön plana çıkarmaktadır (223). Ayrıca hastalığın, emosyonel stres (85) ve infeksiyonlara (224) bağlı gelişebileceği düşünülmektedir.

Genel popülasyonda hastalığın ömür boyu görülme riski % 1.7 olarak bildirilmiştir (45). Literatürde ilk atağın % 20- 50 oranında 20 yaş altında geçirildiği gösterilmiştir (225). Çocuklarda alopesi areata gelişme riskinin normal popülasyona göre 10 kat sık olduğu bildirilmiştir (226). Bizim çalışmamıza ise sadece 18 yaş ve üstü hastalar alınmıştır.

Hastalığın sıklığı toplumlara göre değişebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalansın % 0,1 ile % 0,2 arasında değiştiği düşünülmektedir (42). Sharma ve ark.'larının yaptığı çalışmada Kuzey Hindistan'da alopesi areata insidansının %0,7 olduğu bildirilmiştir (227). Başka bir çalışmada hastalığın insidansının %3,8 olduğu gösterilmiştir (228). Hastalığın cinsiyetleri etkileme sıklığının birbirine yakın olduğu düşünülmektedir (117). Kavak ve ark.'larının Türkiye'de yapmış olduğu çalışmada erkek kadın oranının 1: 1.6 olduğu gösterilmiştir (43). Bizim çalışmamızda hastalarımızın 19' u erkek, 6'sı ise kadındı yani erkek-kadın oranı 3.1:1 idi.

Hastalığın mekanizmasının tam olarak aydınlatılamaması nedeniyle küratif bir tedavi seçeneği mevcut değildir. Mevcut tedavilerle atakların önlenmesinden çok, yeni saç çıkışının uyarılması hedeflenmiştir. Yaş ve tutulumun yaygınlığına göre çeşitli tedavi seçenekleri kullanılır. On yaş altındaki hastalarda, topikal orta potent kortikosteroidler, antralin ve % 5 minoksidil kullanılırken, 10 yaş üzerindeki hastalarda DPCP, SADBE gibi topikal immunoterapiler; yaygın hastalıkta sistemik kortikosteroid,

sistemik ve lokal PUVA, sistemik siklosporin, kriyoterapi, metotreksat, sulfasalazin, sistemik tofasitinib, psikososyal destek gibi tedaviler kullanılmaktadır (176, 229). Yaptığımız çalışmada lazer tedavisinden önce hastaların 16'sı daha önce topikal steroid, 9'u topikal immunoterapi, 1 tanesi sistemik siklosporin ve topikal kortikosteroid, 1 tanesi ise sırasıyla topikal steroid ve topikal immunoterapi kullandı.

Lazerin paradoksal hipertrikoz etkisinin gösterilmesiyle saç dökülmelerinde yeni bir tedavi seçeneği ortaya çıkmıştır. İlk defa fare deneyi sırasında 694 nm ruby lazer kullanımında düşük düzey lazer tedavisinin saç stimülasyonunu uyarabildiği gösterilmiştir (230). Ayrıca epilasyon için yapılan diod lazer, IPL, uzun atımlı alexandrite lazerlerin de paradoksal olarak kıl gelişimini uyardığı gösterilmiştir (231, 232, 233). Paradoksal hipertrikozun etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat lazer enerjisinin suboptimal düzeylerde saç foliküllerini uyardığı, ayrıca etkilenmiş anagen fazdaki saçlara hasar vererek saç siklusunu düzenlediği düşünülmektedir (213). Ayrıca tekrarlayan travmalar ve kronik enflamasyona bağlı artmış kan akımı ve enflamatuvar sitokinlerin hipertrikoza neden olabileceği düşünülmektedir (232). Bizim çalışmamızda hastalarda tedavi sonrasında lezyon bölgelerinden biyopsi alınmadı. Lazer tedavisinin olumlu sonuç verdiği veya lazer tedavisinden sonuç elde edilememiş hastalarda tedavinin meydan getirdiği histopatolojik değişiklikler gösterilmedi.

Erkek tipi saç dökülmesinde düşük güçte lazer tedavileri 2007 yılında, kadın tipi saç dökülmelerinde ise 2011 yılında FDA onayı almıştır. Literatürde ışık kaynaklarının ve lazerin alopesi areatadaki etkinliğini gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Yamazaki ve ark.'larının yaptığı çalışmada, alopesi areata tanılı 15 hastada infrared lineer polarize ışık kaynağı (Super Lizer™) kullanılmış, hastalar % 50 vellus saç gelişimi olana kadar her hafta veya 2 haftada bir 3 dakika boyunca bu tedaviyi almışlardır. Tedavi uygulanan alopesik plaklarda saç gelişimi tedavi edilmeyen bölgelere göre 1.6 ay daha erken gerçekleşmiştir (234). Infrared diod lazerin (904 nm) haftada bir kere 4 ay boyunca kullanıldığı bir başka çalışmada, 34 tedavilere dirençli alopesik plakta saç gelişimi takip edilmiştir. Hastaların 32'sinde saç gelişimi gözlenmiştir. Plakların 29'unda terminal saç gelişimi, 3'ünde is beyaz vellus saç gelişimi meydana gelmiştir (235). Literatürde fraksiyonel lazer tedavisi (MOSAIC™ Lutronic Corp., Korea) ile haftada bir kere 24 hafta boyunca tedavi edilen alopesi areata tanılı erkek hastada tedavi sonunda tam iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Etki

mekanizması olarak T hücre apoptozisinin uyarılması ve mikrotermal zon hasarıyla perifoliküler lenfositik infiltrasyonun dağıtılarak, oluşan hasar bölgelerinin çevresinde iyileşme sırasında lenfositlerin toplanması olarak düşünülmektedir. Bu şekilde saç folikülleri telogen evrede tutularak, anagen fazın uzaması sağlanmaktadır (219). Leavitt ve ark.'larının yaptığı çalışmada, Norwood Hamilton skoru 2- 5 olan 110 erkek tip saç dökülmesi olan erkek hastadan 71'ine HairMax LaserComb ile düşük doz lazer tedavisi uygulanmış, 39 hasta plasebo ile takip edilmiştir. Hastaların 26. Haftadaki terminal saç yoğunlukları mikropigmentasyonla işaretlenmiş alanlarda bilgisayar yazılım sistemiyle saptanmıştır. Ayrıca hastalara ve gözlemcilerle global değerlendirme anketi uygulanmıştır. Tedavi sonunda saç yoğunluğunda anlamlı artış ($p < 0.0001$) ve hastaların saç gelişimini değerlendirme anketinde anlamlı düzelme ($p < 0.015$) olduğu gösterilmiştir (26). Bizim yaptığımız çalışmada hastaların tedavi öncesi ve sonrası fotoğrafları çekilerek terminal saç çıkışı oranları karşılaştırıldı. Ayrıca tedavi sırasında aktif hastalığı olan vakalardaki dökülme oranları da kayıt altına alındı ve sonuç kısmında belirtildi. Her hastaya tedavinin 4. ayında tedaviye memnuniyetine göre 0-5 arasında puan vermesi istendi. Tedavi sonrasında ortalama puan 1.84 ± 2.21 olarak saptandı. Hastalar tedaviyi değerlendirirken, aşırı beklentilerinin olması sebebiyle ciddi duygu dalgalanmaları geçirdi. Bu durum memnuniyet anketinde standart sapmanın yüksek olmasına neden oldu. Gundoğan ve ark.'ları 308 nm excimer lazer ile 9-11 seans sonrasında 2 alopesi areata hastasında başarılı bir sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir (236). Al Mutairi ve ark.'larının yürüttüğü çalışmada 308 nm lazerin alopesi areatadaki etkisi araştırılmıştır. Daha önceki tedavilere dirençli 17 alopesi areata ve 1 alopesi totalis hastasının 42 alopesik yaması tedavi edilmiş her hastanın 1 alopesik yaması kontrol olarak seçilmiştir. Lezyonlar haftada 2 kere maksimum 24 seans 3 ay boyunca 50 mJ/cm^2 akım ile tedavi edilmiştir. Hastaların 3 ay sonraki saç çıkışları 3 puanlı skala ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye göre 0: Yanıt yok; 1: Hasta tarafından kabul edilebilecek kozmetik yanıt sağlayan saç çıkışı; 2: Tam saç çıkışı olarak kabul edilmiştir. Saçlı deri lezyonu olan 18 hastanın 13'ünde tam saç çıkışı, 5 hastada ise yanıt olmamıştır. Sakal bölgesinde lezyonu olan 6 hastada yanıt elde edilememiştir. Ayrıca alt ve üst ekstremitelerdeki lezyonlarda yanıt gösterilememiştir (216). Yaptığımız çalışmada 16 hastada saçlı deride, 5 hastada sakal bölgesinde, 2 hastada saç ve sakal bölgesindeki alopesik plaklara tedavi uygulandı. Hastalarımızın 7'inde alopesi universalis vardı. Saçlı deri lezyonu olan hastalarımızın 10 tanesinde

terminal saç çıkışı gözlemledik. Bu hastaların 5 tanesi tedaviyi mükemmel, 1 tanesi çok memnun, 1 tanesi ise memnun olduğunu belirterek değerlendirdi. Sakal bölgesinde alopesik plağı olan 5 hastadan 2'si tedaviyi mükemmel, 2'si memnun, 1 tanesi ise hiç memnun değil olarak değerlendirdi. Çalışmamızda takip edilen 7 alopesi universalis hastamızın sadece 1 tanesinde % 20 terminal kıl gelişimi gözlendi ve tedaviyi memnuniyet verici olarak değerlendirdi. Diğer 6 hasta ise tedaviden hiç memnun kalmadıklarını belirttiler.

Düşük doz lazer tedavileri dışında ablatif işlemler de alopesi tedavisinde kullanılmıştır. Fakat bu yöntemlerle ilgili çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Podda ve ark.' ları 5 sikatrisyel alopesisi olan ve saç transplantasyonu yapılan hastada Er: Yag lazerin etkinliğini araştırmışlardır. Mini ve mikro greftların yerleştirildiğı alıcı deliklere, 900-1200 mJ enerjili, 1- 1.6 mm atım büyüklüğünde 8- 12 atım ve 5 atım/ saniye frekans değerleriyle Er: YAG lazer (MCL29 Dermablade, Asclepion-Meditec, Germany) uygulanmıştır. Hastalarda lazere bağı yan etki bildirilmemiştir. Mikro ve mini greftların % 95' inde 10, 12 hafta sonra sağıkalım gözlenmiştir (215). Çalışmamızda hastalarımıza olası yan etkileri en aza indirmek amacıyla Er: YAG lazer fraksiyonel olarak kullanıldı. Ablatif ve termal etkilerden yararlanmak amacıyla uzun atım modu (LP) seçildi. Termal etkiler, geçiş zonu olan 0,5 – 2,7 J/ cm² arasında enerji seviyesi arttıkça yerini ablasyon etkisine bırakmaktadır. Bizim seçtiğimiz 1,2 Joule ve 4 mm atım çapında termal etkiden yararlanılarak saç stimülasyonu oluşturulması hedeflendi. Seans aralıkları 4 hafta olarak belirlendi ve lezyonlara seanslarda 1 kere işlem yapıldı. Tedavi verilen hastalardan sadece 1 tanesinde saçlı deride folikülit gözlendi. Diğer hastalarımızda işlem sonrası bir kaç saat süren geçici eritem dışında yan etki görülmedi. İşlem sırasında ciddi ağrı tarifleyen hasta olmadı.

Yalıcı- Armağan ve ark.' larının yaptığı Nd Yag lazer ve fraksiyonel CO₂ lazer 32 dirençli alopesi areata tanılı hastaya uygulanmıştır. Her hastada bir lezyona uzun vuru süreli Nd:YAG lazer (Laserscope marka, Lyra i™ model), 10 joule/cm² dozda ve 30 milisaniye vuru süresiyle, 2 ile 8 hafta arasında değışen aralıklarla toplam 2-3 seans, ikinci lezyona karbondioksit ablatif fraksiyonel lazer (Lutrionic marka, eCO₂ plus™ model) 10-45 milijoule enerji aralığında, 30 watt güç ile, 120 mikrometre “prob” çapı ile, 2 ile 4 hafta arasında değışen aralıklarla, 3-6 seans uygulanmıştır. Sonuncu alopesik plak ise kontrol olarak hiç bir tedavi verilmeden izlenmiştir. Tedavi sonunda alopesik

yamalar arasında saç sayısı, saç yoğunluğu ve terminal/ vellüs saç oranı açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (220). Bizim çalışmamızda alopesik plakların 4. aydaki global fotoğraflamayla değerlendirmesinde terminal saç çıkışı % 17,4± 3,5 değeriyle anlamlı olarak saptandı. Hastalarımızın 12'sinde yanıt alınmadı. Bu durum terminal saç çıkışı oranlarımızın göreceli olarak düşük kalmasına yol açtı. Bu hastaların 4'ünde tedavi sırasında farklı bölgelerde saç dökülmesi gözlemlendi. Bu durumun tedavinin başarısızlığından çok hastalık aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ke ve ark.'larının C57BL/6 fareleri üzerinde yaptığı deneyde 2,940-nm Er: YAG laser (Pixel, Alma Lasers Ltd, Caesarea, Israel) kullanılmıştır. Fareler; kontrol grubu, % 5 minoksidil, 2,940-nm Er: YAG laser ve minoksidil lazer kombinasyonu tedavisi alanlar olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Deneklerden 15. günde histopatolojik inceleme amacıyla biyopsi alınmıştır. Anagenden katagen faza geçiş süresinin; kombinasyon tedavisi alanlarda, minoksidil tedavisi verilenlere, sadece lazer tedavisi verilenlere ve kontrol grubuna göre daha uzun olduğu gösterilmiştir. Histopatolojik materyalin Western- Blot analiziyle β - catenin'in sadece lazer uygulanan gruplarda yükseldiği, Wnt 10 b'nin ise kontrol grubuna göre diğer gruplarda anlamlı olarak yüksek saptandığı bildirilmiştir. Bu iki molekülün saç foliküllerinin telogen fazdan anagen faza geçişini uyardığı bilinmektedir (29). Çalışmamızda Er: YAG lazerin etkinliğini gösterecek patolojik material alınmadı.

6. SONUÇ

Alopesi areata seyri kestirilemeyen ve ataklarla giden geri dönüşümlü saç kaybıyla karakterize bir hastalıktır. Literatürde özellik dirençli ve/ veya yaygın hastalıkta çeşitli tedavi seçenekleri denenmiş olup tedavide yüz güldürücü sonuçlar elde edilememektedir. Mevcut tedavilerin yeni saç çıkışını uyarmaya yönelik olması, saç dökülmesi ve atakları engelleyecek bir tedavinin henüz bulunamaması bizi bu çalışmayı yapmaya teşvik etti. Literatürde daha önce yapılan farklı saç dökülme tiplerinde fraksiyonel Er: YAG lazer ile yapılan kısıtlı çalışmalar, alopesi areatada yeni bir tedavi seçeneği olabileceği fikrini düşündürdü. Çalışmamızın bazı dezavantajları mevcuttur. Çalışmada kontrol grubu kullanılmadı veya hastaların tutulum gösteren bazı bölgeleri kontrol amaçlı tedavisiz bırakılmadı. Hasta sayısı sınırlıydı ve lazer etkisi dışında kalan daha önce etkilenmemiş bölgelerde ortaya çıkan hastalığın aktivitesinden dolayı meydana gelen dökülmeler lazerin başarısızlığı olarak sonuçlara yansdı. Daha önceki bazı çalışmalarda saç yoğunluğunun dijital dermatoskop ile değerlendirilmiş olması yanıtı daha objektif olarak ortaya koymaktadır. Fakat bizim çalışmamızda hastaların tedavi sonrası terminal saç çıkışı fotoğraf çekimi sonrasındaki görüntülerin değerlendirilmesiyle yapıldı. Değerlendirme için kullanılan fotoğraf çekimi hastalar için daha pratik ve daha hızlı bir yöntem olarak uyumu arttırdı. Terminal saç çıkışı 17.4 ± 3.5 olarak saptandı ($p= 0,022$).Hasta memnuniyet anketinde hastaların verdikleri 0-5 arasındaki puanlarla tedaviden 1 ay sonra ortalama $1,84 \pm 2,21$ puan elde edildi.Yeni saç çıkışı gözlenmesine rağmen özellikle sınırlı alopesi areata hastalarında 1 yıl içerisinde %50'ye yakın spontan saç çıkışının bildirilmiş olması tedavinin etkinliğinde soru işareti oluşturmaktadır. Sonuç olarak;

1- Fraksiyonel Er: YAG lazer alopesi areatada saç çıkışını sınırlı da olsa uyurabilmektedir.

2- Tedavi sonrasında hasta memnuniyet anketi skorları hasta beklentileri doğrultusunda yüksek bireysel değişkenlik göstermektedir.

3-Özellikle sınırlı hastalıkta, sakal bölgesinde ve aktif hastalığı olmayan hastalarda daha başarılı bir sonuç elde edilmiştir.

4- İleride hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalar yapılarak fraksiyonel Er: YAG lazerin alopesi areatadaki etkinliği daha net gösterilebilir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Olsen EA. Hair, in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K ve ark. 6. Baskı. New York, Mc Graw Hill, 2003; 641–643.
- 2- Messenger AG, de Berker DAR, Sinclair RD. Disorders of hair. Rook's Textbook of Dermatology Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 8. Baskı. Oxford, Blackwell Publishing; 2010: 66.31- 66.37.
- 3- Hon KL, Leung AK. Alopecia areata. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2011; 5: 98-107.
- 4- Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. Int J Dermatol 2007; 46: 121-31.
- 5- McDonagh AJ, Messenger AG. Alopecia areata. Clin Dermatol 2001; 19: 141–147.
- 6- Olsen EA. Hair. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K ve ark. 6. Baskı. New York, Mc Graw Hill, 2003; 633-636.
- 7- Alsantali A. Alopecia areata: a new treatment plan. Clin Cosmet Investig Dermatol 2011; 4: 107–15.
- 8- Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. Br J Dermatol 2012; 166: 916-26.
- 9- 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: 96–98.
- 10- Chang KH, Rojhirunsakool S, Goldberg LJ. Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections. J Drugs Dermatol JDD 2009; 8: 909–12.
- 11- Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. Arch Dermatol 1992; 128: 1467-73.
- 12- Happle R, Hausen BM, Wiesner-Menzel L. Diphencyprone in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1983; 63: 49–52.
- 13- Sasmaz S, Arican O. Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata: a pilot study. Am J Clin Dermatol 2005; 6: 403-406.
- 14- Hunter N, Shaker O, Marei N. Diphencyprone and topical tacrolimus as two topical immunotherapeutic modalities. Are they effective in the treatment of alopecia areata among Egyptian patients? A study using CD4, CD8 and MHC II as markers. J Dermatol Treat 2011; 22: 2–10.

- 15- Ucak H, Kandi B, Cicek D, Halisdemir N, Dertlioğlu SB. The comparison of treatment with clobetasol propionate 0.05 % and topical pimecrolimus 1 % treatment in the treatment of alopecia areata. *J Dermatol Treat* 2012; 23 (6): 410–420.
- 16- Price VH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 730–6.
- 17- Zaheri S, Hughes B. Successful use of bimatoprost in the treatment of alopecia of the eyelashes. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 161–162.
- 18- Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD, Nickoloff BJ, Ho VC, Chan LS ve ark. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 242- 250.
- 19- Yoon T, Kim Y. Infant alopecia universalis: role of topical PUVA (psoralen ultraviolet A) radiation. *Int J Dermatol* 2005; 44: 914–1067.
- 20- Gorcey L, Spratt EAG, Leger MC. Alopecia universalis successfully treated with adalimumab. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1341- 1344.
- 21- Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y ve ark. A randomized, double-blind, placebo- and active- controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet- rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol* 2013; 169: 690- 694.
- 22- Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W ve ark. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med* 2014; 20: 1043- 1049.
- 23- McMichael AJ. Excimer laser: a module of the alopecia areata common protocol. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2013; 16: 77- 79.
- 24- Barolet D. Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 227–238.
- 25- Wikramanayake TC, Rodriguez R, Choudhary S, Mauro LM, Nouri K, Schachner LA, Jimenez JJ. Effects of the Lexington LaserComb on hair regrowth in the C3H/HeJ mouse model of alopecia areata. *Lasers Med Sci* 2012; 27: 431–436.
- 26- Leavitt M, Charles G, Heyman E, Michaels D. HairMax LaserComb laser phototherapy device in the treatment of male androgenetic alopecia: A randomized, double-blind, sham device-controlled, multicentre trial. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 283–292.
- 27- Yamazaki M, Miura Y, Tsuboi R, Ogawa H. Linear polarized infrared irradiation using Super Lizer is an effective treatment for multiple-type alopecia areata. *Int J Dermatol* 2003; 42: 738–740.
- 28- 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.

- 29- Ke J, Guan H, Li S, Xu L, Zhang L, Yan Y. Erbium: YAG laser (2,940 nm) treatment stimulates hair growth through upregulating Wnt 10b and β -catenin expression in C57BL/6 mice. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 20883-9.
- 30- Hordinsky MK. Overview of alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2013; 16: S13–5.
- 31- Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 64-9.
- 32- Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: past perceptions. *Int J Dermatol* 2002; 41 (3): 189- 90.
- 33- Oguz O. Alopesi areata. *Dermatoloji'de*. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL.. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 1318-1324
- 34- Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol* 2003; 139(12): 1555-9.
- 35- Alzolibani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2011; 20(4): 191–198.
- 36- MacLean KJ, Tidman MJ. Alopecia areata: more than skin deep. *Practitioner* 2013; 257 (1764): 29–32. 3.
- 37- Olguín García MG, Martín del Campo A, Rodríguez Acar M ve ark. Factores psicológicos asociados con la alopecia areata. *Dermatol Rev Mex* 2013; 57(3): 171-7.
- 38- Kim SK, Chung JH, Park HJ ve ark. Polymorphisms in the promoter regions of the CXCL1 and CXCL2 genes contribute to increased risk of alopecia areata in the Korean population. *Genet Mol Res* 2015; 14(3): 9667-74.
- 39- Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ 3rd. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 628–633.
- 40- Price VH. Alopecia areata: clinical aspects. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 68S.
- 41- Nanda A, Al-Fouzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 482-5.
- 42- Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549–66.
- 43- Kavak A, Yeşildal N, Parlak AH, Gökdemir G, Aydoğan I, Anul H, Baykal C. Alopecia areata in Turkey: demographic and clinical features. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2008; 22: 977-981.
- 44- Messenger AG, McDonagh AJG. Alopecia areata: aetiology and pathogenesis. *Hair and its Disorders*. Ed. Camacho FM, Randall VA, Price VH. London, Martin Dunitz, 2000: 177–86.

- 45- McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 409–413.
- 46- MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2003; 149(4): 692–9.
- 47- Hordinsky M, Donati A. Alopecia areata: An evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 231–46.
- 48- Shapiro J. Dermatologic therapy: Alopecia areata update. *Dermatol Ther* 2011; 24: 301.
- 49- Islam N, Leung PS, Huntley AC, Gershwin ME. The autoimmune basis of alopecia areata: A comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 81–9.
- 50- Ranawaka RR. An observational study of alopecia areata in Sri Lankan adult patients. *Ceylon Med J* 2014; 59(4): 128-31.
- 51- Jackow C, Puffer N, Hordinsky M *ve ark*. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 418–25.
- 52- Shellow WV, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata: A questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol* 1992; 31: 186–189.
- 53- de Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorders of hair. Rook's Textbook of Dermatology' de. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2004; 63.1- 63.120.
- 54- Welsh EA, Clark HH, Zane S, Reveille JD, Duvic M. Human leukocyte antigen-DQB1*03 alleles are significantly associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994, 103: 758-763.
- 55- Messenger AG, Bleehen SS. Expression of HLA-DR by anagen hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 569-572.
- 56- Orecchia G, Belvedere MC, Martinetti M, Capelli E, Rabbiosi G. Human leukocyte antigen region involvement in the genetic predisposition to alopecia areata. *Dermatologica* 1987; 175: 10-14.
- 57- Marques Da Costa C, Dupont E, Van der Cruys M, Adrien M, Hidajat M, Song M, Stene JJ. Earlier occurrence of severe alopecia areata in HLA-DRB1*11-positive patients. *Dermatology* 2006; 213: 12–14.
- 58- Colombe BW, Price VH, Khoury EL, Garovoy MR, Lou CD. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 757–764.
- 59- Colombe BW, Price VH, Khoury EL *ve ark*. HLA Class II alleles in long standing alopecia totalis/alopecia universalis and long standing patchy alopecia areata differentiate these two clinical groups. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 4S–5S.

- 60- Gohary YM, Fattah DSA. Detection of tumor necrosis factor-alpha in nonlesional tissues of alopecia areata patients: A prove for a systemic disease. *International journal of trichology* 2017; 9(4): 154.
- 61- Sundberg JP, Silva KA, Li R, Cox GA, King LE. Adult-onset alopecia areata is a complex polygenic trait in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Derm* 2004; 123: 294–297.
- 62- Tobin DJ, Sundberg JP, King LE Jr, Boggess D, Bystryn JC. Autoantibodies to hair follicles in C3H/HeJ mice with alopecia areata-like hair loss. *J Invest Dermatol* 1997; 109(3); 329–333
- 63- Tobin DJ. Characterization of hair follicle antigens targeted by the anti-hair follicle immune response. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8(2); 176–181
- 64- Tazi-Ahnini R, di Giovine FS, McDonagh AJ ve ark. Structure and polymorphism of the human gene for the interferon-induced p78 protein (MX1): evidence of association with alopecia areata in the Down syndrome region. *Hum Genet* 2000; 106: 639-645.
- 65- Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Norris D, Price V, Shimomura Y, Kim H, Singh P, Lee A, Chen WV, Meyer KC, Paus R, Jahoda CA, Amos CI, Gregersen PK, Christiano AM. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature* 2010; 466: 113–117.
- 66- Aytakin N, Akcali C, Pehlivan S, Kirtak N, Inaloz S. Investigation of interleukin-12, interleukin-17 and interleukin-23 receptor gene polymorphisms in alopecia areata. *J Int Med Res* 2015; 43: 526–34.
- 67- Kalish RS, Gilhar A. Alopecia areata: autoimmunity—evidence is compelling. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 1647.
- 68- Tanemura A, Oiso N, Nakano M, Itoi S, Kawada A, Katayama I. Alopecia areata: infiltration of Th17 cells in the dermis, particularly around hair follicles. *Dermatology* 2013; 226: 333–336.
- 69- Hong JW, Lee CY, Ha SM, Choi SH, Kim TH, Song KH, Kim KH. The contributory roles of Th 17 lymphocyte and cytotoxic t lymphocyte at the hair bulge region as well as the hair bulb area in the chronic alopecia areata patients. *Annals of dermatology* 2017; 29(2): 156-166.
- 70- Ito T. Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 348546.
- 71- Paus R, Slominski A, Czarnetzki BM. Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol Med* 1994; 66: 541–554.
- 72- Dai Z, Xing L, Cerise J, Wang EH, Jabbari A, de Jong A, Petukhova L, Christiano AM, Clynes R. CXCR3 blockade inhibits t cell migration into the skin and prevents development of alopecia areata. *J Immunol* 2016; 197: 1089–99.

- 73- Taketomo Y, Noso S, Babaya N, Hiromine Y, Ito H, Kanto K, Ikegami H. Common phenotype and different non-HLA genes in Graves' disease and alopecia areata. *Human immunology* 2017; 78(2); 185-189.
- 74- Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol* 2005; 5: 11.
- 75- Wang SJ, Shohat T, Vadheim C ve ark. Increased risk for type I (insulin-dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata. *Am J Med Genet* 1994; 51: 234–239.
- 76- Treem W, Veligati L, Rotter J, Targan S, Hyams J. Ulcerative colitis and total alopecia in a mother and son. *Gastroenterology* 1993; 104: 1187- 91.
- 77- Corazza G, Andreanni M, Ventura N, Bernardi M, Tosti A, Gasbarrini G. Celiac disease and alopecia areata: Report of a new association. *Gastroenterology* 1995; 109: 1333–7.
- 78- Werth VP, White WL, Sanchez MR ve ark. Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1992; 128: 368–371.
- 79- Green J, Sinclair RD. Genetics of alopecia areata. *Austral J Dermatol* 2000; 41: 213-8.
- 80- Ramot Y, Molho-Pessach V, Tenenbaum A, Zlotogorski A. Alopecia areata and Down syndrome: a true association or a coincidence. *Int J Trichol* 2013; 5: 227-228.
- 81- Manolache L, Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 921–928.
- 82- Poot F. Psychological consequences of chronic hair diseases. *Rev Med Brux* 2004; 25: A286–A288.
- 83- Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, Garcia-Hernandez MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol* 2003; 42: 434–437.
- 84- Kim HS, Cho DH, Kim HJ, Lee JY, Cho BK, Park HJ. Immunoreactivity of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin and α -melanocyte-stimulating hormone in alopecia areata. *Exp Dermatol* 2006; 15: 515–522.
- 85- Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, Gaetano P, Baliva G, Melchi CF ve ark. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. *Psychosomatics*. 2003; 44(5): 374-81.
- 86- Zhang X, Yu M, Yu W ve ark. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamicpituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1527–38.

- 87- Rossi R, Del Bianco E, Isolani D, Baccari MC, Cappugi P. Possible involvement of neuropeptidergic sensory nerves in alopecia areata. *Neuroreport* 1997; 8: 1135–8.
- 88- Katsarou-Katsari A, Singh LK, Theoharides TC. Alopecia areata and affected skin CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress. *Dermatology* 2001; 203: 157–161.
- 89- 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.
- 90- Bertolini M, Pretzlaff M, Sulk M, Bahr M, Gherardini J, Uchida Y, Reibelt M, Kinori M, Rossi A, Biro T, Paus R. Vasoactive intestinal peptide, whose receptor-mediated signalling may be defective in alopecia areata, provides protection from hair follicle immune privilege collapse. *Br J Dermatol*. 2016; 175: 531–541.
- 91- Scholzen T, Armstrong CA & Bunnett NW ve ark. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune system. *Exp Dermatol* 1998; 7: 81–96.
- 92- Siebenhaar F, Sharov AA, Peters EM, Sharova TY, Syska W, Mardaryev AN, Freyschmidt-Paul P, Sundberg JP, Maurer M, Botchkarev VA. Substance P as an immunomodulatory neuropeptide in a mouse model for autoimmune hair loss (alopecia areata). *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1489–1497.
- 93- Hendrix S, Picker B, Liezmann C, Peters EM. Skin and hair follicle innervation in experimental models: a guide for the exact and reproducible evaluation of neuronal plasticity. *Exp Dermatol*. 2008; 17(3): 214–227.
- 94- Kinori M, Bertolini M, Funk W, Samuelov L, Meyer KC, Emelianov VU, Hasse S, Paus R. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) may award relative protection from interferon- γ -induced collapse of human hair follicle immune privilege. *Exp Dermatol* 2012; 21: 221–226.
- 95- Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 418–425.
- 96- Rodriguez TA, Fernandes KE, Dresser KL, Duvic M. National Alopecia Areata Registry. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(3): 525-527.
- 97- Sadick NS. Clinical and laboratory evaluation of AIDS trichopathy. *Int J Dermatol* 1993; 32: 33–38.
- 98- Jordaan HF, Louw M. The moth-eaten alopecia of secondary syphilis. A histopathological study of 12 patients. *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 158–162.
- 99- Geletko SM, Segarra M, Mikolich DJ. Alopecia associated with zidovudine therapy. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 79–81.

- 100- Kim HS, Shin HS. Alopecia Areata Associated with Abacavir Therapy. *Infection & chemotherapy* 2014; 46(2): 103-105.
- 101- Prie BE, Voiculescu VM, Ionescu-Bozdog OB, Petrutescu B, Iosif L. Oxidative stress and alopecia areata. *J Med Life* 2015; 8: 43–46.
- 102- Koca R, Armutcu F, Altinyazar C, Gürel A. Evaluation of lipid peroxidation, oxidant/ antioxidant status, and serum nitric oxide levels in alopecia areata. *Med Sci Monit* 2005; 11: CR296–CR299.
- 103- Öztürk P, Arıcan Ö, Kurutaş EB, Mülayim K. Oxidative Stress Biomarkers and Adenosine Deaminase over the Alopecic Area of the patients with alopecia areata. *Balkan Med J* 2016; 33: 188-92.
- 104- Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 789-794.
- 105- Betz RC, Pforr J, Flaquer A ve ark. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol* 2007; 127(11): 2539-2543.
- 106- Malloy PJ, Feldman D. The role of Vitamin D receptor mutations in the development of alopecia. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 90–6.
- 107- Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: A helpful immuno-modulator. *Immunology* 2011; 134: 123–39.
- 108- Bhat YJ, Latif I, Malik R, Hassan I, Sheikh G, Lone KS, Majeed S, Sajad P. Vitamin D Level in Alopecia Areata. *Indian J. Dermatol* 2017; 62: 407–410.
- 109- Fawzi MMT, Mahmoud SB, Ahmed SF, Shaker OG. Assessment of vitamin D receptors in alopecia areata and androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol* 2016; 15: 318–23.
- 110- Kim DH, Lee JW, Kim IS. Successful treatment of alopecia areata with topical calcipotriol. *Ann Dermatol* 2012; 24: 341–4.
- 111- Price VH. Therapy of alopecia areata: on the cusp and in the future. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 207–211.
- 112- Brzezinska-Wcislo L, Bergler-Czop B, Wcislo-Dziadecka D, Lis-Swiety A. New aspects of the treatment of alopecia areata. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31(4): 262–265.
- 113- Ranawaka RR. An observational study of alopecia areata in Sri Lankan adult patients. *Ceylon Med J* 2014; 59: 128–131.
- 114- Tosti A, Morelli R, Bardazzi F, Peluso AM. Prevalence of nail abnormalities in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 112–115.

- 115- De Andrade FA, Giavedoni P, Keller J, Sainz-de-la-Maza MT, Ferrando J. Ocular findings in patients with alopecia areata: role of ultra-wide-field retinal imaging. *Immunol Res* 2014; 60: 356–360
- 116- Recupero SM, Abdolrahimzadeh S, De Dominicis M, Mollo R, Carboni I, Rota L, Calvieri S. Ocular alterations in alopecia areata. *Eye* 1999; 13: 643–646.
- 117- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: Part I. Clinical picture, histopathology and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(2): 177-88.
- 118- McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Sundberg JP ve ark. The pathogenesis of alopecia areata in rodent models. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 6–11.
- 119- Perret C, Wiesner Menzel L, Happle R. Immunohistochemical analysis of T-cell subsets in the peribulbar and intrabulbar infiltrates of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 26- 30.
- 120- Kochiyama A, Hatamochi A, Ueki H. Increased number of OKT6-positive dendritic cells in the hair follicles of patients with alopecia areata. *Dermatologica* 1985; 171: 327- 331.
- 121- Lee JY, Hsu M. Alopecia syphilitica, a simulator of alopecia areata: Histopathology and differential diagnosis. *J Cutan Pathol* 1991; 18: 87–92.
- 122- Fairhurst DA, Mitra A, MacDonald-Hull S. Direct Immunofluorescence studies of patients with alopecia areata in affected and clinically normal areas of scalp. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(3): 347-8.
- 123- Trüeb RM. The Difficult Hair Loss Patient. Guide to Successful Management of Alopecia and Related Conditions. Switzerland, Springer International Publishing; 2015.
- 124- Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1276–7.
- 125- Kuldeep C, Singhal H, Khare AK, Mittal A, Gupta LK, Garg A. Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. *Int J Trichology* 2011; 3(1): 20-4.
- 126- Herskovitz I, Freedman J, Tosti A. Minoxidil induced hypertrichosis in a 2 years-old child. *F1000Res* 2013; 2: 226.
- 127- Meidan VM, Touitou E. Treatments for androgenetic alopecia and alopecia areata: current options and future prospects. *Drugs* 2001; 61(1): 53-69.
- 128- Fiedler VC, Alaiti S. Treatment of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996; 14(4): 733–7.

- 129- Shapiro J, Tan J, Ho V, Victor T. Treatment of chronic severe alopecia areata with topical diphenylcyclopropenone and 5% minoxidil: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 729–735.
- 130- Price VH. Topical minoxidil (3%) in extensive alopecia areata including long term efficacy. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 737–44
- 131- Tang L, Cao L, Sundberg JP, Lui H, Shapiro J. Restoration of hair growth in mice with an alopecia areata-like disease using topical anthralin. *Exp Dermatol* 2004; 13: 5–10.
- 132- Tang L, Cao L, Pelech S ve ark. Cytokines and signal transduction pathways mediated by anthralin in alopecia areata-affected Dundee experimental balding rats. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 87–90.
- 133- Morhenn VB, Orenberg EK, Kaplan J ve ark. Inhibition of a Langerhans cell-mediated immune response by treatment modalities useful in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 23-27.
- 134- Baker BS, Swain AF, Griffiths CEM ve ark. The effects of topical treatment with steroids or dithranol on epidermal lymphocytes and dendritic cells in psoriasis. *Scand J Immunol* 1985; 22: 471-477.
- 135- Fiedler-Weiss VC, Buys CM. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1987; 123(11): 1491–3.
- 136- Schmoeckel C, Weissmann I, Plewig G, Braun-Falco O. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis. *Arch Dermatol* 1979; 115(10): 1254–5.
- 137- Shapiro J, Price VH. Hair regrowth: therapeutic agents. *Dermatol Clin* 1998; 16: 341- 356.
- 138- Buckley DA, Du Vivier AW. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *Br J Dermatol* 2001; 145: 385–405.
- 139- Happle R. Antigenic competition as a therapeutic concept for alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1980; 267; 109–114
- 140- Ro BI. Alopecia areata in Korea. *J Dermatol* 1995; 22: 858 – 64.
- 141- Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ ve ark. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 751–61.
- 142- McDonald-Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE ve ark. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149: 692–699.
- 143- Chiang K, Atanaskova Mesinkovska N, Amoretti A, Piliang MP, Kyei A, Bergfeld WF. Clinical efficacy of diphenylcyclopropenone in alopecia areata: retrospective data analysis of 50 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 595–597.
- 144- Lamb R C, Young D, Holmes S. Retrospective review of diphenylcyclopropenone in the treatment of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 352–358.

- 145- Micali G, Licastro Cicero R, Nasca MR ve ark. Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Int J Dermatol* 1996; 35: 52–56.
- 146- Yoshimasu T, Furukawa F. Modified immunotherapy for alopecia areata. *Autoimmun Rev* 2016; 15(7): 664-7.
- 147- Rigopoulos D, Gregoriou S, Korfitis C ve ark. Lack of response of alopecia areata to pimecrolimus cream. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 456–457.
- 148- Price V, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 138–139.
- 149- Winter RJ, Kern F, Blizzard RM. Prednisone therapy for alopecia areata. A follow-up report. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1549–52.
- 150- Senila SC, Danescu SA, Ungureanu L, Candrea E, Cosgarea RM. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015; 81: 95.
- 151- Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E, Feldmann R, Salomon D, Saurat JH. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 597–602.
- 152- Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. High-dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata. *Dermatology*. 2001; 202: 230–234.
- 153- Im M, Lee SS, Lee Y, Kim CD, Seo YJ, Lee JH ve ark. Prognostic factors in methylprednisolone pulse therapy for alopecia areata. *J Dermatol*. 2011; 38: 767–772.
- 154- Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, Sasaki Y, Kawamura M, Saito M ve ark. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology* 2006; 212: 361-5.
- 155- Acikgoz G, Caliskan E, Tunca M, Yeniay Y, Akar A. The effect of oral cyclosporine in the treatment of severe alopecia areata. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33: 247–252.
- 156- Kim BJ, Min SU, Park KY ve ark. Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 216–220.
- 157- Verma DD, Verma S, McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffman R, Fahr A. Treatment of alopecia areata in the DEBR model using Cyclosporin A lipid vesicles. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 332–338
- 158- Bayramgürler D, Demirsoy EO, Aktürk AŞ, Kıran R. Narrowband ultraviolet B phototherapy for alopecia areata. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011; 27: 325–7.

- 159- Whitmont KJ, Cooper AJ. PUVA treatment of alopecia areata totalis and universalis: a retrospective study. *Australas J Dermatol* 2003; 44: 106–109.
- 160- Herz-Ruelas ME, Gomez-Flores M, Miranda-Maldonado I, Welsh E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Escalating dosimetry of UVA-1 in the treatment of alopecia areata. *International Journal of Dermatology* 2017; 56(6): 653–659.
- 161- Vano-Galvan S, Hermosa-Gelbard A, Sanchez-Neila N *et al.* Treatment of recalcitrant adult alopecia areata universalis with oral azathioprine. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 1007–1008.
- 162- Farshi S, Mansouri P, Safar F, Khiabanloo SR. Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? a pilot study. *Int J Dermatol* 2010; 49(10): 1188–1193.
- 163- Rashidi T, Mahd AA. Treatment of persistent alopecia areata with sulfasalazine. *Int J Dermatol* 2008; 47(8): 850–852.
- 164- Smedegard G, Bjork J. Sulphasalazine: mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34(2): 7–15.
- 165- Aghaei S. An uncontrolled, open label study of sulfasalazine in severe alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74(6): 611–613.
- 166- Le Bidre E, Chaby G, Martin L, Perrussel M, Sassolas B *ve ark.* Alopecia areata during anti-TNF alpha therapy: Nine cases. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138: 285-293.
- 167- Strober BE, Siu K, Alexis A *ve ark.* Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1082–1084.
- 168- Strober BE, Menon K, McMichael A *ve ark.* Alefacept for severe alopecia areata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1262–6.
- 169- Tauchi M, Fuchs TA, Kellenberger AJ, Woodward DF, Paus R, Lütjen-Drecoll E. Characterization of an in vivo model for the study of eyelash biology and trichomegaly: mouse eyelash morphology, development, growth cycle, and anagen prolongation by bimatoprost. *Br J Dermatol* 2010; 162(6): 1186–97.
- 170- Coronel-Perez IM, Rodriguez-Rey EM, Camacho-Martinez FM. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 481–5.
- 171- Stecchi G, Saccucci S, Molinari S, De Gregorio F. Eyelash hypertrichosis induced by topical latanoprost: 6-month follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 236: 56-57.
- 172- Zawar VP, Karad GM. Liquid nitrogen cryotherapy in recalcitrant Alopecia Areata: a study of 11 patients. *Int J Trichology* 2016; 8: 15–20.

- 173- Abedini H, Farshi S, Mirabzadeh A, Keshavarz S. Antidepressant effects of citalopram on treatment of alopecia areata in patients with major depressive disorder. *J Dermatolog Treat* 2014; 25: 153–5.
- 174- Cipriani R, Perini GI, Rampinelli S. Paroxetine in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2001; 40(9): 600–601.
- 175- Perini G, Zara M, Cipriani R ve ark. Imipramine in alopecia areata: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychother Psychosom* 1994; 61: 195–198.
- 176- Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2988–2990.
- 177- Harel S, Higgins CA, Cerise JE ve ark. Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth. *Sci Adv* 2015; 23(1): e1500973.
- 178- Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE ve ark. Treatment of an alopecia areata patient with tofacitinib results in regrowth of hair and changes in serum and skin biomarkers. *Exp Dermatol* 2016; 25: 642-3.
- 179- Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W ve ark. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med* 2014; 20: 1043–1049.
- 180- Divito SJ, Kupper TS. Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata. *Nat Med* 2014; 20: 989–990.
- 181- Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N ve ark. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight* 2016; 1(15): e89790.
- 182- Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical ruxolitinib for the treatment of alopecia universalis. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 490-491.
- 183- Ferreira SB, Scheinberg M, Steiner D, Steiner T, Bedin GL, Ferreira RB. Remarkable improvement of nail changes in alopecia areata universalis with 10 months of treatment with tofacitinib: a case report. *Case Rep Dermatol* 2016; 8(3): 262–6.
- 184- Winthrop KL, Park SH, Gul A ve ark. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1133–8.
- 185- Finner AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Ther* 2011; 24: 348- 354.
- 186- Tosti A, Bellavista S, Lorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 438–441.
- 187- Spano F, Donovan JC. Alopecia areata: Part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Can Fam Physician* 2015; 61: 751–755.

- 188- MacDonald Hull SP, Pepall L, Cunliffe WJ. Alopecia areata in children: response to treatment with diphencyprone. *Br J Dermatol* 1991; 125: 164-168.
- 189- Goldberg DJ. Laser Treatment of Vascular Lesions. *Laser Dermatology*. Berlin Heidelberg, Springer, 2005; 13–35.
- 190- Herd RM, Dover JS, Arndt KA. *Basic laser principles. Dermatol Clin* 1997; 15: 355–372.
- 191- Lloyd JR, Mirkov M. Selective photothermolysis of the sebaceous glands for acne treatment. *Lasers Surg Med* 2002; 31: 115–20.
- 192- Anderson R, Parish J. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983; 220: 524.
- 193- Koç E, Dinçer D. Lazere Giriş ve Genel Bilgiler. *Turkderm* 2012; 46: 2.
- 194- Açıkgöz G. Pigmente lezyonlarda lazerler. *Türkderm* 2012; 46: 23-29
- 195- Bencini PL, Luci AG, Alimberti M, Ferranti G. Long-term epilation with long-pulsed neodimium: YAG laser. *Dermatol Surg* 1999; 25: 175- 178.
- 196- Goldberg DJ, Whitworth J. Laser skin resurfacing with the Q-switched Nd: YAG laser. *Dermatol Surg* 1997; 23: 903–906.
- 197- Hochman LG. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd: YAG 1064-nm laser. *J Cosmet Laser Ther* 2011; 13: 2-5.
- 198- Leuenberger M, Mulas M, Hata T, Goldman MP ve ark. Comparison of the Q-switched alexandrite, Nd:YAG, and ruby lasers in treating blue-black tattoos. *Dermatol Surg* 1999; 25(1): 10–4.
- 199- Greenwald J, Rosen S, Anderson RR ve ark. Comparative histological studies of the tunable dye (at 577 nm) laser and argon laser: the specific vascular effects of the dye laser. *J Invest Dermatol* 1981; 77: 305–310.
- 200- Nanni CA, Alster TS. Complications of carbon dioxide laser resurfacing. An evaluation of 500 patients. *Dermatol Surg* 1998; 24: 315–320.
- 201- Mehraban S, Feily A. 308nm excimer laser in dermatology. *J Lasers Med Sci* 2014; 5(1): 8–12.
- 202- Witman PM, Wagner AM, Scherer K ve ark. Complications following pulsed dye laser treatment of superficial hemangiomas. *Lasers Surg Med* 2006; 38: 116–23.
- 203- Campos VB, Dierickx CC, Farinelli WA ve ark. Hair removal with an 800 nm pulsed diode laser. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 442–7.
- 204- Walsh JT Jr, Deutsch TF. Er: YAG laser ablation of tissue: Measurement of ablation rates. *Lasers. Surg Med* 1989; 9: 327–337.

- 205- Khatri KA, Ross V, Grevelink JM, Magro CM, Anderson RR. Comparison of erbium: YAG and carbon dioxide lasers in resurfacing of facial rhytides. *Arch Dermatol* 1999; 135(4): 391–397
- 206- Manstein D, Herron GS, Sink RK ve ark. Fractional photothermolysis: *a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury*. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 426–38.
- 207- Tierney EP, Kouba DJ, Hanke CW. Review of fractional photothermolysis: treatment indications and efficacy. *Dermatol Surg* 2009; 35(10): 1445–1461.
- 208- Hawkins D, Houreld N, Abrahamse H. Low level laser therapy (LLLT) as an effective therapeutic modality for delayed wound healing. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1056: 486–493.
- 209- Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng* 2012; 40(2): 516–533.
- 210- Barolet D. Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 227–238.
- 211- Avci P, Gupta GK, Clark J, Wikonkal N, Hamblin MR. Low-Level Laser (Light) Therapy (LLLT) for treatment of hair loss. *Lasers Surg Med* 2014; 46: 144–151.
- 212- Moreno-Arias GA, Castelo-Branco C, Ferrando J. Side effects after IPL photodepilation. *Dermatol Surg* 2002; 28: 1131–4.
- 213- Lolis MS, Marmur ES. Paradoxical effects of hair removal systems: a review. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 274–6.
- 214- Munck A, Gavazzoni MF, Trüeb RM. Use of low-level laser therapy as monotherapy or concomitant therapy for male and female androgenetic alopecia. *Int J Trichol* 2014; 6(2): 45–49
- 215- Podda M, Spieth K, Kaufmann R. Er: YAG laser-assisted hair transplantation in cicatricial alopecia. *Dermatol Surg* 2000; 26(11): 1010-4.
- 216- Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata. *Dermatol Surg* 2007; 33(12): 1483–1487.
- 217- Ohtsuki A, Hasegawa T, Komiyama E, Takagi A, Kawasaki J, Ikeda S. 308-nm Excimer Lamp for the Treatment of Alopecia Areata: Clinical Trial on 16 Cases. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 326.
- 218- Lee GY, Lee SJ, Kim WS. The effect of a 1550 nm fractional erbium-glass laser in female pattern hair loss. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1450-4.
- 219- Yoo KH, Kim MN, Kim BJ, Kim CW. Treatment of alopecia areata with fractional photothermolysis laser. *Int J Dermatol*. 2010; 49(7): 845–847.

- 220- Yalici-Armagan B, Elcin G. The effect of neodymium: yttrium aluminum garnet and fractional carbon dioxide lasers on Alopecia areata: a prospective controlled clinical trial. *Dermatol Surg* 2016; 42: 500–506.
- 221- Serrano-Falcón C, Fernández-Pugnaire MA, Serrano-Ortega S. Hair scalp evaluation: the trichogram. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 867–876.
- 222- Leyden J, Dunlap F, Miller B ve ark. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 930-937.
- 223- Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1055-60
- 224- Skinner RB Jr, Light WH, Bale GF, Rosenberg EW, Leonardi C. Alopecia areata and presence of cytomegalovirus DNA (letter). *JAMA* 1995; 273: 1419–1420
- 225- Güler Özden M, Bayramoğlu NE, Aydın F, Şentürk N. Çocukluk çağı alopesi areatanın klinik özellikleri ve seyri. *Türk J Dermatol* 2010; 4: 60-5.
- 226- Van Der Steen P, Traupe H, Happle R ve ark. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. An estimate. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 72: 373–5.
- 227- Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol* 1996; 35: 22-7.
- 228- Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore—a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 2002; 41: 748-53.
- 229- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update, II: treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(2): 191-204.
- 230- Avram MR, Rogers NE. The use of low-level light for hair growth: Part I. *J Cosmetic Laser Ther* 2009; 11(2): 110–117.
- 231- Bernstein EF. Hair growth induced by diode laser treatment. *Dermatol Surg* 2005; 31: 584–6
- 232- Radmanesh M, Azar-Beig M, Abtahian A, Naderi AH. Burning, paradoxical hypertrichosis, leukotrichia and folliculitis are four major complications of intense pulsed light hair removal therapy. *J Dermatol Treat* 2008; 25: 1–4.
- 233- Alajlan A, Shapiro J, Rivers JK, MacDonald N, Wiggin J, Lui H. Paradoxical hypertrichosis after laser epilation. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 85–8.
- 234- Yamazaki M, Miura Y, Tsuboi R, Ogawa H. Linear polarized infrared irradiation using Super Lizer is an effective treatment for multiple-type alopecia areata. *Int J Dermatol* 2003; 42: 738–740.

- 235- 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.
- 236- Gundogan C, Greve B, Raulin C. Treatment of alopecia areata with the 308-nm xenon chloride excimer laser: Case report of two successful treatments with the excimer laser. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 86–90.

