

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALOPESİ AREATA HASTALARINDA TOPİKAL KORTİKOSTEROİD
(%0.05 KLOBETASOL PROPİONAT) TEDAVİSİ İLE % 1 TOPİKAL
PİMEKROLİMUS TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Haydar UÇAK**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Başak KANDİ**

ELAZIĞ

2009

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Başak KANDİ

Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Başak KANDİ

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasında emeği geçen değerli hocam Doç. Dr. Başak Kandi'ye, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. İbrahim Kőkam ve Yrd. Doç. Dr. Demet iek'e, tez çalıŐmamda katkısı olan değerli hocam Gögüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Teyfik Turgut'a, tüm asistan arkadaşlarıma, bölümde görevli tüm personele ve sevgili eşime teşekkür ederim.

ÖZET

Alopesi areata, herhangi bir eritem, skuam olmaksızın lokalize alanlarda ortaya çıkan, sikatris bırakmayan saç dökülmesidir. Bu çalışmada alopesi areatalı hastalarda %0.05 klobetasol propiyonat ile %1 pimekrolimus tedavi etkinlikleri değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Çalışmaya alopesi areata tanısı koyulan 100 hasta alındı. Hastalar 4 gruba ayrıldı. Otuz hastaya %1 pimekrolimus krem, 30 hastaya %0.05 kolbetasol propiyonat krem, 20 hastaya ise plasebo grubu olarak katı pür vazelin tedavisi başlandı. Yirmi hastada ise saçlı deri iki eşit parçaya bölünerek bir tarafa %1 pimekrolimus krem, diğer tarafa ise %0.05 klobetasol propiyonat krem tedavileri başlandı.

Hastalara uygulanan mevcut tedaviler sonrasında, iyileşme yüzdesi ve iyileşme skorları hesaplandı. %1 pimekrolimus grubunda iyileşme yüzdesi 53.73 ± 44.49 , iyileşme skoru 3.63 ± 2.07 ; %0.05 klobetasol propiyonat grubunda iyileşme yüzdesi 47.00 ± 44.80 , iyileşme skoru 3.33 ± 2.20 ; plasebo grubunda iyileşme yüzdesi 35.50 ± 40.53 , iyileşme skoru 2.75 ± 1.88 ; kıyas grubunda ise %1 pimekrolimus krem tedavisi sonucunda iyileşme yüzdesi 48.25 ± 41.14 , iyileşme skoru 3.40 ± 1.98 ; %0.05 klobetasol propiyonat krem tedavisi sonucu ise iyileşme yüzdesi 61.75 ± 39.31 , iyileşme skoru ise 4.05 ± 1.84 olarak bulundu.

Çalışmamız sonucunda, topikal steroidlerin uzun süreli kullanımlarında görülebilen yan etkilerin, %1 pimekrolimus krem tedavisinde ortaya çıkmamasını, uzun dönem tedavi gerekebilen alopesi areata açısından bir avantaj olarak değerlendirmekteyiz. Ayrıca alopesi areatalı hastalarda alopesik plaklarda aktivite varlığında %1 pimekrolimus krem tedavisinin daha etkili olduğunu saptadık. Özellikle retiküler tarzda dökülmesi olan aktif plaklarda %1 pimekrolimus krem tedavisi ile iyi sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Alopesi areata, %0.05 klobetasol propiyonat, %1 pimekrolimus.

ABSTRACT

COMPARISON OF TOPICAL CORTICOSTEROID (%0.05 CLOBETASOL PROPIONATE) TREATMENT AND %1 PIMECROLIMUS TREATMENT IN ALOPECIA AREATA PATIENTS

Alopecia areata (AA) is a nonscarring hair loss. There is no erythema and scale on the local areas of scalp. We aimed the comparison of %0.05 clobetasol propionate and %1 pimecrolimus efficiency in AA patients.

The study included 100 AA patients. Patients were divided to 4 groups. 30 patients used %1 pimecrolimus cream, 30 patients used %0.05 clobetasol propionate cream, 20 patients used petrolatum as placebo. Scalp was divided to two equal pieces at the 20 patients. They used %1 pimecrolimus cream to one side and %0.05 clobetasol propionate cream to the other side.

At the end of the treatment, healing percentages and healing scores were calculated. In the %1 pimecrolimus group; healing percentage was 53.73 ± 44.49 , healing score was 3.63 ± 2.07 . In the %0.05 clobetasol propionate group; healing percentage was 47.00 ± 44.80 , healing score was 3.33 ± 2.20 . In the placebo group; healing percentage was 35.50 ± 40.53 , healing score was 2.75 ± 1.88 . In the comparison group; %1 pimecrolimus healing percentage was 48.25 ± 41.14 , healing score was 3.40 ± 1.98 , %0.05 clobetasol propionate healing percentage was 61.75 ± 39.31 , healing score was 4.05 ± 1.84 .

At the end of the study we did not see side effects at %1 pimecrolimus cream as we saw at long term topical corticosteroid treatment. We think that this is an advantage for long term needed treatments in AA. In addition to this we found that %1 pimecrolimus cream is more effective in activity (+) AA patients. We think that %1 pimecrolimus cream is effective at especially reticular type of AA.

Key words: Alopecia areata, %0.05 clobetasol propionate, %1 pimecrolimus.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Kılın Fonksiyonel Anatomisi ve Kıl Siklusu	1
1.1.1 Kıl Siklusu	1
1.2. Alopesiler	2
1.2.1. Sikatris Bırakan Alopesiler	2
1.2.2. Sikatris bırakmayan alopesiler	4
1.3. ALOPESİ AREATA	4
1.4. TARİHÇE	5
1.5. EPİDEMİYOLOJİ	5
1.6. ETYOLOJİ	5
1.6.1. Genetik	6
1.6.2. Down sendromu	7
1.6.3. Atopi	7
1.6.4. Otoimmünite	7
1.6.5. Hücre sel immünite	8
1.6.6. Stres, travma, enfeksiyon	9
1.6.7. Nöropeptitler	9
1.6.8. Melanosit Otoantijenler	10
1.7. KLİNİK	10
1.8. HİSTOPATOLOJİ	12
1.9. TANI	13
1.10. AYIRICI TANI	13
1.11. LABORATUVAR	14

1.12. PROGNOZ	14
1.13. TEDAVİ	15
1.13.1. Kortikosteroidler	17
1.13.1.1. İntralezyonel Kortikosteroid Uygulaması	17
1.13.1.2. Topikal Kortikosteroidler	17
1.13.1.3. Sistemik Kortikosteroidler	18
1.13.2. Minoksidil	19
1.13.3. Antralin (Ditranol)	20
1.13.4. İmmünmodülatörler	20
1.13.4.1. Dinitroklorobenzen (DNCB)	20
1.13.4.2. Skuarik asit dibütil ester (SADBE)	21
1.13.4.3. Difenil siklopropanon (DPCP)	21
1.13.4.4. Fotokemoterapi (PUVA)	22
1.13.5. Diğer Tedaviler	23
1.13.5.1. Siklosporin (intralezyonel, topikal, sistemik)	23
1.13.5.2. Sülfosalazin	23
1.13.5.3. İnterferon	24
1.13.5.4. Takrolimus	24
1.13.5.5. Nikel ve izoprinozin	24
1.13.5.6. Sulfon (Dapson)	24
1.13.5.7. Nitrojen Mustard	24
1.13.5.8. İmiquimod	24
1.13.5.9. Talidomid	24
1.13.5.10. Aromaterapi	25
1.13.5.11. Kriyoterapi	25
1.13.5.12. Akupunktur	25
1.13.5.13. Timektomi	25
1.13.5.14. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)	25
1.13.6. Kozmetik Tedavi	25
1.13.6.1. Dermografi	25
1.13.7. Psikiyatrik Tedavi Yaklaşımları	25

2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1. Hastalar	27
2.2. Tedavi protokolleri	29
2.3. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi	29
3. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA	48
5. KAYNAKLAR	55
6. ÖZGEÇMİŞ	65

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Alopesi areatada tedavi yaklaşımları	16
Tablo 2. Hastalık süresi skorlaması	27
Tablo 3. Hastalık yüzdesi skorlaması	29
Tablo 4. Yeni kıl çıkışının değerlendirilmesi	29
Tablo 5. İyileşme skoru	30
Tablo 6. Alopesia areata hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin gruplara göre dağılımı	37
Tablo 7. Alopesia areatalı kıyaslama grubunun demografik ve klinik özellikleri	37
Tablo 8. Alopesia areata hastalarının klinik tutulum bölgelerinin gruplara göre dağılımı	38
Tablo 9. Alopesia areata hastalarının klinik patern özelliklerinin gruplara göre dağılımı	38
Tablo 10. Alopesia areata hastalarının aldıkları önceki tedavilerin gruplara göre dağılımı	39
Tablo 11. Alopesia areata hastalarının 4. haftada gruplara göre tedavi cevaplarının dağılımı	39
Tablo 12. Alopesia areatalı kıyaslama grubunun 4. haftada tedavi cevaplarının dağılımı	40
Tablo 13. Alopesia areata hastalarının 8. haftada gruplara göre tedavi cevaplarının dağılımı	40
Tablo 14. Alopesia areatalı kıyaslama grubunun 8. haftada tedavi cevaplarının dağılımı	41
Tablo 15. Alopesia areata hastalarının 12. haftada gruplara göre tedavi cevaplarının dağılımı	41
Tablo 16. Alopesia areatalı kıyaslama grubunun 12. haftada tedavi cevaplarının dağılımı	42
Tablo 17. Alopesia areata hastalarında gözlenen yan etkilerin gruplara göre dağılımı	42

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Alopesi areatanın tedavi planı	26
Şekil 2. Hastalık yüzdesi hesaplaması (SALT SKORLAMA)	28
Şekil 3. %1 pimekrolimus tedavisi öncesi kaş bölgesindeki AA lezyonu	43
Şekil 4. %1 pimekrolimus tedavisi sonrası kaş bölgesindeki iyileşme	43
Şekil 5. %1 pimekrolimus tedavisi öncesi ofiyazik tipteki AA lezyonu	44
Şekil 6. %1 pimekrolimus tedavisi sonrası iyileşme	44
Şekil 7. %1 pimekrolimus tedavisi öncesi retiküler tipteki AA lezyonları	45
Şekil 8. %1 pimekrolimus tedavisi sonrası iyileşme	45
Şekil 9. %1 pimekrolimus tedavisi öncesi retiküler tipteki AA lezyonları	46
Şekil 10. %1 pimekrolimus tedavisi sonrası iyileşme	46
Şekil 11. %0.05 klobetasol propiyonat tedavisi öncesi AA lezyonları	47
Şekil 12. %0.05 klobetasol propiyonat tedavisi sonrası iyileşme	47

KISALTMALAR LİSTESİ

AA:	Alopesi Areata
AT:	Alopesi Totalis
AU:	Alopesi universalis
IL:	İnterlökin
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
IFN:	İnterferon
MHC:	Majör Hitocompatibility Complex
HLA:	Human Leucocyte Antigen
Th:	Antijen Spesifik Tıp Yardımcı T Hücre
ICAM:	Inter Celluler Adhesyon Molecul
NK:	Naturel Killer
CGRP:	Kalsitonin gen ilişkili peptit
CD:	Cluster of Differentiation
DNCB:	Dinitroklorobenzen
SADBE:	Skuarik asit dibütil ester
DPCP:	Difenilsiklopropenon
SSRI:	Selektif seratonin reuptake inhibitörleri
8-MOP:	8 Metoksi psoralen
SALT:	Severity of Alopecia Tool
VIP:	Vazointestinal peptid

1. GİRİŞ

Alopesi areata (AA), saçlı deri üzerinde görünür herhangi bir kızarıklık, skuam olmaksızın lokalize alanlarda ortaya çıkan, skatris bırakmayan, sık gözlenen saç dökülmesidir. Kıl folliküllerine yönelen T-lenfositlerle ilişkili organa özgü bir otoimmün hastalık olarak düşünülmektedir. Çevresel faktörlerin ve genetik predispozisyonun hastalığı başlattığı şeklinde görüşler olmasına rağmen etyopatogeneze hala bilinmemektedir (1-5).

Alopesi areata tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Normal popülasyonda %0.16-0.2 oranında gözlenir. İnsanlar yaşamları boyunca %1.7 oranında alopesi areata geçirme riskine sahiptirler (3). Dermatoloji polikliniğine başvuranların ise yaklaşık %1-2'sini AA'lı hastalar oluşturmaktadır (5).

1.1. Kılın Fonksiyonel Anatomisi ve Kıl Siklusu

İnsan derisinde yaklaşık olarak 5 milyon kıl folikülü bulunur. Saçlı deri, kirpik ve kaşta ise 100.000 kıl folikülü mevcuttur. Kıl folikülünün lanügo, vellüs ve terminal olmak üzere 3 tipi bulunur. Bu farklı tipleri belirleyen, kılın yapısı ve pigment içeriğidir (6,7).

Kıl folikülü anatomik olarak üç bölümden oluşur :

1-Alt bölüm (İnferior)

2-Orta bölüm (İstmus)

3-Üst bölüm (İfundibulum)

Alt bölümde dermal papilla, matriks, medulla, korteks, kütikül, iç kök kılıfı ve dış kök kılıfı bulunur. Orta bölüm, errektor pili kasının bağlantı yeri (Bulge olarak bilinir) ile sebese kanalın açılma yeri arasında kalan kısımdır. Üst bölüm ise sebese kanal açılma yerinden folikül ağzına kadar olan kısımdır (6-8).

1.1.1 Kıl Siklusu

Kıl folikülü periyodik olarak gelişme, gerileme (involisyon) ve dinlenme dönemleri geçirir. Bunlar anagen , telogen ve katagen dönemleridir. Siklus süresince sadece kıl folikülünde değil aynı zamanda pek çok dokuda da değişimler gözlenir. Vasküler, pigmenter, nöral doku ve matrikste yeniden şekillenme olur.

Anagen dönem altı evreden oluşmaktadır. Kıl daha sonra sekiz evreden oluşan katagen döneme geçer ve daha sonra telogen evreye dönlür. Her bir kıl

folikülü ritmik olarak bu sırayı takip eder. Bu değişmeler ise genetik olarak kodlanmıştır(6,7).

İnsanlarda ve hayvanlarda, kıl gelişiminin siklik doğası birbirlerine benzese de türe ve vücut bölümlerine bağlı olarak farklılık göstermektedir. İnsan saçlı derisinde anagen dönem 2-6 yıl, katagen dönem sadece 2 hafta ve telogen dönem 1-3 ay devam etmektedir(6,7).

İnsan saçlı derisinde herhangi bir zamanda kıl folikülerinin %85-90'ı anagen, %13 kadarı telogen ve % 1'den azı katagen dönemde bulunur. İnsan hayatı boyunca her bir kıl folikülünün 10-20 kez siklus geçirdiği tahmin edilmektedir. Bu sayı morfogenez süresince programlanmıştır. Özellikle androjenler olmak üzere hormonlar tarafından yönlendirilmektedir(6,7).

Kıl ile ilişkili hastalıklar üç ana başlık altında toplanır :

1. Kıl kayıpları (Alopesiler)
2. Kıl shaftı anomalileri
3. Aşırı kıllanma (hipertrikoz,hirsutismus)

1.2. Alopesiler :

Alopesiler, skatris bırakıp bırakmama durumuna göre sınıflandırılabilir (2).

1.2.1. Sikatris Bırakan Alopesiler

Gelişimsel defektler ve herediter hastalıklar

- Aplazia kutis
- Fasial hemiatrofi (Romberg sendromu)
- Epidermal nevus
- Kıl folikül hamartomları
- İnkontinensiya pigmenti
- Goltz'un fokal dermal hipoplazisi
- Porokeratozis mibelli
- Skatrisli foliküler keratoz
- İktiyoz
- Darier hastalığı
- Epidermolizis bülloza
- Poliostatik fibröz displazi

Konradi sendromu (Kondrodistrofi kalsifikans)

Fiziksel hasarlar

Mekanik travma

Embolizasyon cerrahisi sonrası skalp nekrozu

AIDS-sekonder enfeksiyon

Yanık

Radyodermatit

Mantar enfeksiyonları

Kerion

T.violaceum

Favus

Bakteriyel enfeksiyonlar

Tüberküloz

Sifiliz

Piyojenik enfeksiyonlar

Karbonkül

Fronkül

Folikülit

Akne nekrotik

Protozoal enfeksiyonlar

Leşmanyazis

Viral enfeksiyonlar

Herpes zoster

Tümörler

Bazal hücreli kanser

Skuamöz hücreli kanser

Siringoma

Metastatik tümörler

Lenfomalar

Adneksiyal tümörler

Etyolojisi belli olmayan dermatozlar

Liken planus

Graham-little sendromu
Dermatomiyozi
Lupus eritematozus
Sikleroderma, Morfea
Nekrobiyozis lipoidika
Piyoderma gangrenozum
Liken siklerozus
Mastositoz
Sarkoidoz
Sikatrisyel pemfigoid
Foliküler müsinoz
Temporal arterit
Erozif püstüler dermatoz

Klinik sendromlar

Skalpın dissekan sellüiti
Psödopelad
Folikülitis dekalvans

1.2.2. Sikatris bırakmayan alopesiler (3).

A) Diffüz Alopesiler

- 1. Siklus anomalileri** (telogen alopesi, anagen alopesi, alopesi areata)
- 2. Kıl üretim anomalisi** (konjenital hipotrikoz veya atrişi)
- 3. Primer kıl gövdesi anomalileri**

B) Bölgesel Alopesiler

- 1. Kıl üretim anomalisi** (triangular alopesi, androjenik alopesi)
- 2. Kırık saç bulgusu verenler** (trikotillomani, traksiyon alopesi, tinea kapitis)
- 3. Siklus anomalisi** (alopesi areata, sifiliz)

1.3. ALOPESİ AREATA

Alopesi areata; sık görülen, lokalize saç, sakal, bıyık, kaş, kirpik ve bazen de göğüste, sırtta ve ekstremitelerde nonsikatrisyel kıl dökülmeleri ile karakterize oval veya yuvarlak bir veya birkaç adet yama ile seyreden bir hastalıktır (2-5). Bazı

hastalarda yama tarzı dökülmeler saçlı derideki tüm saçların kaybına kadar sürer, bu durumda olay alopesi totalis (AT) adını alır. Eğer tüm vücut kıllarında kayıp varsa alopesi universalis (AÜ) olarak isimlendirilir (9).

1.4. TARİHÇE

AA, tarihin bilinen en eski dermatolojik hastalıklarından biridir. Milattan önce 1500-2500 yıllarındaki papirüs zamanına kadar gider. Hipokrat alopesi terimini ilk olarak kullanmış ve milattan sonra 30'lu yıllarda Cornelius zamanında morfolojik tanımlaması yapılmıştır. Daha sonra 1708'de Sauvages "alopesia areata" ismini belirlemiştir.

Hebra ve Kaposi, AA'nın başlangıcının emosyenel veya fiziksel bir stres veya travma ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. 1903'te Crocker, AA'nın etyolojisinde parazitik bir enfestasyonun olabileceğini öne sürmüştür. Beaker ve Obermayer AA'yı nörodermatoz olarak değerlendirmiştir (10).

1.5. EPİDEMİYOLOJİ

AA tüm dünyada sık görülür. Normal popülasyonda %0.1 oranında gözlenirken, dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %1-2'sinde görülür (2-5). İnsanlar yaşamları boyunca %1.7 oranında alopesi areata geçirme riskine sahiptirler (11).

Kadın ve erkek popülasyon eşit oranda tutulur. AA; ırk, cins ve yaş ayırımı yapmadan herkeste görülebilir. Ancak hastalar çoğunlukla genç erişkinlerdir (2-5). Genel olarak AA en sık 2.-4. dekatlar arasında görülür (12).

AA, çocuklardaki dermatozların yaklaşık %6.7'sini oluşturarak çocukluk çağında en sık görülen deri hastalıkları içinde 3. sırada yer alır (13). Bir başka çalışmaya göre AA hastalarının %20-50'sini çocukluk yaş grubu hastalar oluşturmaktadır (14-16). Çocukluk yaş grubunda AA oluşma riski normal popülasyona göre 10 kat daha fazladır (17).

1.6. ETYOLOJİ

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir (3-5). AA'da etyolojik faktörler arasında, hastanın genetik yapısı, atopik durum, non-spesifik immün ve

organa özgü otoimmün reaksiyonlar ve muhtemel psikolojik faktörler sayılabilir. Ayrıca enfeksiyonlar ve nöropeptitler de etyolojide rolü olan faktörlerden sayılabilir (1-5).

AA'nın dokuya özgü otoimmün bir hastalık olduğunu belirten birçok kanıt vardır. AA, immünsupresif dozda sistemik steroidlere ve kontakt duyarlılık oluşturan ajanlarla yapılan immün tedavilere iyi yanıt vermektedir. Otoimmün tiroidit ve vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. Ayrıca AA'nın, HLA gibi immün-düzenleyici genlerle birlikteliği de vardır (18).

1.6.1. Genetik

AA'da ailesel hikaye insidansı %3 ile 42 arasında bildirilmiştir (1,19). Aile öyküsü, AA'nın erken başladığı dönemlerdeki olgularda daha belirgindir (19). İlk alopesik plağı 30 yaşından önce oluşan olgularda ailesel insidans %37 iken, 30 yaşından sonra başlayanlarda bu oran %7.1 olarak saptanmıştır (20). Kalıtsal geçişin, değişik penetransda otozomal dominant olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bazı ikiz bireylerde AA'nın beraber başladığı gözlenmiştir (19).

HLA sistemi aynı zamanda major histokompatibilite kompleks (MHC) ismi ile de bilinen, genetik olarak 6. kromozoma yerleşen, transmembranöz glikoproteinlerin ucundaki polimorfik bölgeyi kodlayan, hastalıklara yatkınlığı ve otoimmün hastalık gelişimine direnci kısmen gösterebilen bir yapıdır (21). AA'da, HLA ile ilişkinin araştırıldığı çok sayıda çalışma vardır. Ancak bu çalışmalar tartışmalı sonuçlar göstermiştir (1).

İlk çalışmalarda HLA-A9, -B8, -B12, -B18, -B13, -B27 gibi Klas I antijenlerle AA arasında bir ilişki gösterilmiş, ancak bu çalışmaların hiçbirisi destek bulamamıştır. Daha sonraları HLA-DR4, -DR5 ve -DQ3 ile ilişki saptanmıştır (18). Özellikle HLA-DQB1*0301 (DQ7), -DQB1*03 (DQ3) ve -DRB1*1104 (DR11) ile ilişki saptanmıştır (1). AA, HLA-DQB1*03, HLADR, HLA-B18 ve muhtemelen HLA-A2 ile ilişkilidir. Bu ilişkilerden, HLA-DR ve HLA-DQ gibi Klas II antijenlerle olanlar, AA'da CD4+ T-hücrelerin rolünü göstermektedir (21,22).

Colombe ve ark. HLA ilişkilerinin hastalığın kronik formlarında daha belirgin olduğunu, uzun süreli plak tip AA'da DQ3 ile, uzun süreli AT ve AÜ olgularında ise ek olarak DR4, DR5, DR11 ve DQ7 ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (2,20). Nanda ve arkadaşları, Kuveyt'te yaptıkları bir çalışmada 12 yaş altı 50 AA'lı çocuk

hastada HLAB21, B40 ve B12 ile ilişkili sonuç elde etmişler ve diğer çalışmalarla farkı, etnik varyasyonlara bağlamışlardır (23).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Utaş ve ark. serolojik yöntemle HLA Klas I ve II antijenlerini araştırmışlar, AA ile HLA Klas I antijenleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamamışlardır. Ancak HLA Klas II antijenleri arasında HLA-DR 14 sıklığını hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulmuşlardır (24). Kavak ve ark. ise 88 hasta ve 100 sağlıklı bireyden meydana gelen kontrol grubunda HLA tiplerini serolojik yöntemle araştırmışlar ve HLA-A1, HLAB62, HLA-DQ1 ve HLA-DQ3 sıklığını hasta grubunda daha yüksek saptamışlardır (25).

1.6.2. Down sendromu

Down sendromlu olgularda AA oluşma riski normal popülasyona göre daha fazla olup %8.8 oranında görülmektedir (1,26). Bir çalışmada 1000 Down sendromlu olguda 60 AA olgusu gözlenirken, 1000 mental retarde kontrol hastasında sadece 1 olguda AA gözleendiği bildirilmektedir (19). Down sendromlu hastaların genelde otoimmüniteye yatkın olduğu bilinmektedir. Ayrıca, interlökin 1 (IL-1) reseptör antagonist gendeki polimorfizm de AA'nın şiddeti ile ilişkilidir (18).

1.6.3. Atopi

Alopesi areatalı hastalarda artmış atopi sıklığını bildiren bir çok çalışma vardır. AA'lı hastalarda atopi oranı, çocuklarda ve şiddetli formlarda daha yüksektir. Atopi bulunan AA'lı olgularda hastalık daha şiddetli olabilmekte ve prognoz kötü olmaktadır (19). Yapılan bir çalışmada, hasta olmayan bireylerde %3 olan atopik dermatit insidensi, AA'lı olgularda %13, AT/AÜ ve yaygın, şiddetli olgularda %27 şeklinde bildirilmiştir (21). Bir başka çalışmada AA'lı olgularda ise bu oran %40'ların üzerinde tesbit edilmiştir (26).

1.6.4. Otoimmünite

AA'da otoantikörlerin rolü hala tartışma konusudur. AA'lı olgularda parietal, adrenal, tiroid ve düz kas hücrelerine karşı otoantikörlerin bulunması, periferik kandaki dolaşan T-lenfosit sayısında azalma, steroidlere ve sitotoksik ilaçlara karşı klinik yanıt alınması gibi gözlemler, AA patogenezinde otoimmünitenin rolünü giderek güçlendirmektedir (18). AA'nın, otoimmün glandüler sendrom, tiroid hastalıkları, vitiligo, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit,

ülseratif kolit, liken planus, myastenia gravis ve poliendokrinopati sendromu gibi otoimmün hastalıkları ile birlikteliği gösterilmiştir (18,19).

Bir çalışmada kontrol grubunda %2 olan tiroid hastalığı sıklığı, 736 AA'lı hastada %8 olarak bulunmuştur (18). Nanda ve arkadaşları 80 AA'lı 12 yaş altı çocukda %17.5 oranında tiroid anormalliği saptamıştır (23). Vitiligo ile AA arasındaki belirgin ilişkiyi gösteren bir çok çalışma vardır ve bir çalışmada bu oran %4 olarak belirtilmiştir (19).

Tobin ve Bystryn; yaptıkları bir çalışmada, epidermal keratinosit ve melanositlerde gösterilemeyen, ancak kıl follikül keratinosit ve melanositlerinde eksprese edilen bazı antijenler ve bu antijenlere karşı oluşan antikörleri AA'lı olgularda yüksek bulmuşlardır (27,28). Hordinsky ise yaptığı bir çalışma ile AA'nın patogeneğinde, büyük olasılıkla, folliküler bir otoantijeni tanıyan T-hücrelerin oluştuğunu belirtmiştir (29). Perifolliküler kapillerlerin endoteline karşı otoantikör ve AA'lı hastaların serumunda melanoma antijenlerine karşı otoantikör varlığını bildiren çalışmalar vardır (18). Konu ile ilgili yapılmış mevcut çalışmalarda bazı yazarlar, AA ile otoantikörler arasında pozitif bir birliktelik saptarken (27,28), bazı yazarlar ise herhangi bir birliktelik saptamamıştır (30,31).

1.6.5. Hücresel immünite

AA'lı hastalarda herediter yatkınlık, organ-spesifik antikörlerin ve pigmente kıl folliküllerine karşı antikörlerin artmış sıklıkları, anagen kıl folliküllerindeki çeşitli yapılara karşı yüksek seviyede otoantikörler, helper T hücre/süpressör T hücre oranının artması ve SCID farelerinde T-lenfosit kültürlerinin SCID farelere transferi ile AA'nın oluşması, AA'nın organa-özü otoimmün bir hastalık olduğu hipotezini desteklemektedir (32).

Hücresel immünite ile ilgili araştırmalar periferik kandaki bulguların üzerine yoğunlaşmıştır. Birçok çalışma, dolaşan T-supresör/baskılayıcı (CD8+) hücre sayısında azalma, total (CD3+) lenfosit ile T-helper/yardımcı (CD4+) sayısının normal olduğunu saptamışlardır. Bazı araştırmacılar Interlökin-2 sayısında azalma bildirmiştir. TNF-alfa'da da azalma gözlenmiştir (18).

İnterferon-gamma gibi T-hücre sitokinlerinin AA'nın patogeneğinde kritik rolleri vardır. Sitokinler, hücre proliferasyonunu regüle eden ve inflamasyonu düzenleyen immünomodülatörlerdir. Epidermal keratinositlerden üretilen IL-1 alfa

ve IL-1 beta ve TNF-alfa, kıl folliküllerinin büyümesini inhibe ederler ve in vitro olarak AA'da görülene benzer follikül morfolojisinde değişiklik yaparlar. T yardımcı hücreler de sitokin üretirler ve buna göre de iki alt gruba ayrılırlar. TH1 hücreler interferon gamma ve IL-2, TH2 hücreler ise IL-4 ve IL-5 üretirler. AA'da interferon gamma, IL-2 ve IL-1 beta yüksek bulunmuştur. TH1 hücreler hastalığın patogenezinde etkin yer alır (22,33).

1.6.6. Stres, travma, enfeksiyon

AA'lı olgularda, hastalığın şiddetli bir psikolojik stresten sonra başlaması sık gözlenen bir bulgudur. İstatistik olarak bu ilişki belirlenmemesine rağmen olguların bir kısmında, özellikle çocuklarda bu durum siktir. Ayrıca, AA ile depresyon ve anksiyete hastalıklarının artmış insidansı arasında bir ilişki vardır (22). Bununla birlikte depresyon ve anksiyetenin dökülen saçta sekonder olarak ortaya çıkabileceği de bildirilmektedir (34). AA atağının başlamasında; önce bir akut psikotravma öyküsü, saç kaybından altı ay önceki dönemde stresli olay öyküsü, psikiyatrik hastalıkların prevalansının yüksek olması, çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (35).

AA'lı 114 hasta ile yapılan bir çalışmada, mental şok ve akut anksiyetenin en sık alopesi nedenlerinden biri olduğu saptanmıştır (36). Diğer bir çalışmada AA'lı vakaların %30'unda emosyonel stresin öncülük ettiği bulunmuştur (37). Buna karşın emosyonel stresin AA patogenezinde belirgin bir rolü olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (35,38).

AA'da sitomegalovirüs enfeksiyonu olasılığı hakkında, hem pozitif hem de negatif sonuçlar bildirilmiştir (1,18).

1.6.7. Nöropeptitler

Kutanöz sinirlerden üretilen nöropeptitlerin, derideki inflamasyonda rolü olduğu gözlenmiştir. Substans-P, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) ve vazointestinal peptid, immün-modülatör nöropeptitlerdir. CGRP, mast hücre degranülasyonuna yol açar, bu da immünsüpresif TNF-alfa ve IL-10 ekspresyonuna neden olur. AA'lı olguların saçlı derisinde ve serumda CGRP ve substans P düşük bulunmuştur (29,39,40). CGRP, deri vaskülaritesini artırıp vazodilatasyona neden olur. CGRP eksikliğinde immün cevapsızlık ve vazokonstriksiyon meydana gelir. Her iki olay da AA patogenezinde rol oynamaktadır (22).

1.6.8. Melanosit Otoantijenler

AA'lı hastalarda pigment defekti içeren otoimmün hastalık görülme insidansı artmıştır. Aniden ortaya çıkan fulminan AA, genellikle pigmente kıl foliküllerini etkiler. Bazı veriler, AA'nın otoimmün sürecinde, foliküler melanositlerin önemli bir hedef olduğunu göstermektedir. Nitekim AA'da foliküler melanositler histolojik ve ultrasitrüktürel anormallik gösterir (41).

1.7. KLİNİK

AA lezyonları, plak şeklindeki saç dökülmelerinden tüm vücuttaki kılların dökülmesine kadar gidebilen değişik klinik formlarda olabilmektedir (42). Ancak çoğunlukla, sınırları belirgin, oval veya yuvarlak plaklar halinde, lokalize saç kayıpları şeklinde görülür. Her türlü kıl bölgesini tutarsa da, en sık saçlı deride görülür. Olguların %60'ında ilk etkilenen bölge saçlı deridir. Ayrıca sakal bölgesi, kaş, kirpikler ve vücudun diğer kıl bulunan bölgeleri de etkilenebilir. Çoğunlukla asemptomatiktir, ancak olguların küçük bir kısmında kaşıntı, hassasiyet, yanma hissi ve ağrı ile birlikte hafif bir parestezi tanımlanabilir (43).

Tüm saçlı deriyi tutarsa alopesi totalis, tüm vücut kıllarını tutarsa alopesi universalis denir. Ancak alopesi totalis olgularında diğer vücut kıllarında da plak halinde dökülme olduğu gibi, alopesi universalis olgularında saçlı deride seyrek terminal veya vellüs tipi kıllar bulunabilmektedir. Bu nedenle tanımlar kantitatif değil, kalitatifdir (42). Yapılan pek çok çalışma sonucu, AT/AÜ hastalarında, plak tipi AA'ya göre hastalığın süresinin uzadığı ve başlangıç yaşının daha erken olduğu saptanmıştır (1,15,19,44,45). Buna ek olarak AT/AÜ hastalarında, otoimmün hastalıkların görülme insidansı da daha fazladır (20,44,46,47,48).

AA'nın şiddeti ve lokalizasyonuna göre klinik tipleri:

1. Plak tipi: En sık görülen, yuvarlak veya oval alopesik plaklarla karakterize tiptir(39).
2. Ofiazis tipi: Parieta-temporo-okspital bölgede, saç çizgisi ile derinin birleşim yerinde görülen formudur (1).
3. Ofiazis inversus (sisafı) tipi: Fronto-parietotemporal bölgeyi tutan bant tipi dökülmenin olduğu nadir görülen formudur (43).
4. Retiküler tipi: Retiküler şekilde dökülme görülür.

5. Diffüz tipi: Tüm saçlı deride saç yoğunluğunda yaygın azalma vardır.
6. Triangüler tipi: Üçgen şekilde dökülme vardır (35).

Fizik muayenede, alopesik alanın çevresindeki kılların incelenmesi önemlidir. Eğer kolayca ele geliyorsa, alopesinin progresyon göstereceği beklenebilir (49). Ayrıca çekilen kıl, mikroskopta incelendiğinde nokta gibi bir proksimal uç ve kök kılıfının eksikliği nedeni ile ünlem işaretine benzer şekilde kırılmış, kısa kıllar halinde görülür (5). Buna “point of exclamation” denir ve ilk olarak 19 yy.da Unna tarafından tanımlanmıştır (10). Alopesik alanın çevresinde komedonlara benzeyen ancak nekrotik matriks kalıntısı içeren kadük (kadavra da denir) kıllar da görülebilir(5). Bu iki bulgunun varlığı, hastalığın aktif olduğunu, ilerleyebileceğini gösterir ve tanı koymada yardımcıdır (39).

Ikeda, Japonya’da yaklaşık 2000 AA olgusunun öykülerini dikkate alarak farklı bir AA sınıflaması bildirmiştir (50):

Tip I; en sık görülen, karakteristik plaklar halinde olan, iyi prognoza sahip, aile hikayesi olmayan tiptir. %83 oranında görülür. Alopesi totalise dönüşme riski %6’dan azdır. Başlıca 20-40 yaş arasında görülür.

Tip II; atopi ile ilişkilidir. Olgularda; astım, allerjik rinit ve atopik dermatit hikayesi vardır. Hastalık daha uzun sürer ve mevsimsel özellik gösterebilir. Yuvarlak veya retiküler tarzda dökülme vardır. Başlangıç çoğunlukla çocuklukta olur ve olguların yaklaşık %75’inde alopesi totalis gelişebilir. Bu tip, tüm hastalar içinde %10 oranında görülür.

Tip III; (prehipertansif tip) olguların hastalığı devamlılık arzeder ve retiküler tipte saç dökülmesi vardır. Ailesinde hipertansiyon hikayesi %95 oranında vardır. Alopesi totalis, olgularının %39’unda görülür. Bu tipin görülme sıklığı tüm hastalar içinde %4’dür.

Tip IV; kombine tip olarak da kabul edilir. Olgularda bazı endokrinolojik disfonksiyonlar da bulunur. Bu tip, tüm hastalar içinde %3 oranında görülür. Lezyonlar, yuvarlak, retiküler ya da ofiazis şeklinde olabilir. 40 yaş üzerinde ve uzun süreli olarak gözlenir. Bu gruptaki hastalarda % 10 oranında alopesi totalis gelişebilir.

Ikeda’nın bu klinik sınıflaması bazı yazarlarca kabul görmüş ise de, bazılarınca uygun bulunmamıştır.

AA'da tırnak değişiklikleri %10-66 oranında görülür. Bu değişiklikler, saç dökülmesinden önce veya birlikte olabilir ve saç problemi çözüldükten sonra düzelebilir veya kalıcı olabilir (2). En sık gözlenen bulgu; düzgün, ince ve yaygın şekilde küçük çukurcuklardır (pitting). Diğer tırnak değişiklikleri; Beau çizgisi, longitudinal çizgilenme, koilonişiya, onikoreksiz, onikomadezis, lökonişiya, kırmızı lekeli lunula ve kaba, kalın, opak görünüşlü tırnaklardır (51,52). Bozdağ ve ark. yirmi tırnak distrofisine eşlik eden ve oksipital bölgede iki adet plak tarzında alopesi areatası olan 14 yaşında bir erkek olgu bildirmişlerdir (53).

Etkilenen kıllarda ani bir şekilde anagen fazdan telogen faza geçiş gözlenmekte ve klinikte lokalize olarak görülen alopesik odaklar ortaya çıkmaktadır. Kıl kaybı çevreye doğru genişleyerek ilerleme gösterir. Öyle ki farklı odaklar bir süre sonra birleşerek tek plak haline gelebilir (49). İyileşme döneminde yeni çıkan kıllar genellikle sarı veya beyaz renkte olmaktadır (54).

1.8. HİSTOPATOLOJİ

AA'nın patolojisini; akut saç kaybı, dirençli AA, kısmen telogen evrenin anagen evreye dönmesi ve iyileşme evreleri olarak dört ayrı evre ile değerlendirilir. Peribulbar lenfositik infiltrat (arı kovanı görüntüsü), 4 evrenin de karakteristik bulgusudur. İnfiltrat, başlıca aktive T lenfositlerden oluşur. Makrofaj ve Langerhans hücreleri de bulunabilir. İnfiltrat, CD4+ ve CD8+ T lenfositlerden oluşmakla birlikte (55,56), CD4+ T lenfosit baskınlığı mevcuttur (57).

Buna ek olarak kıl matriksinde lenfosit infiltrasyonu, pigment inkontinensi, matriks hücre nekrozu ve vakuoler hasar bulunur (55,56). Meydana gelen inflamasyon sonucu kıl matriksindeki dejenerasyona bağlı olarak displastik kıl gövdesi oluşur (58). Bu duruma bağlı olarak kılın büyüme evresi olan anagen dönem kısalmır veya inhibe olur. Gelişim süreci bozulan kılın alt kısmı incelik ve trikoreksis nodoza benzeri kırık oluşur. Böylece AA için patognomonik olan "ünlem işareti" bulgusu meydana gelir (2). Ayrıca, fokal olarak telogen dökülme artar. Bu telogen saçlar sıklıkla deforme edilir. Bununla birlikte katagen evredeki saçlar da anormaldir. Bu saçlara histopatolojik olarak nanogen denir (18).

Telogen evrenin sonunda, birkaç ay sonra yeni kıllar büyümeye başlar. İnflamasyon ortadan kalkmış ise normal kıl gelişimi olur. Ancak inflamasyon devam

ediyor ise kıllar vellüs tipinde kalır. Vellüs tipi kıllar inflamasyon geriledikten sonra kıl siklüsüne girer ve terminal kıllar haline gelir (57).

Hastalığın tüm evrelerinde eozinofiller saptanabilir (59). AA örneklerinin immünohistokimyasal incelemelerinde, matriks ve dış kılıf keratinositleri ile dermal papillada belirgin ICAM-1 artışı tesbit edilmiştir (60). Buna ek olarak kıl follikülünün alt kısımlarında bazal membranda C3, igG, igM birikimi tesbit edilebilmektedir (61).

1.9. TANI

AA tanısı klinik bulgular ile konur. Ani olarak ortaya çıkan, sınırları belirgin, oval veya yuvarlak plaklar halinde, lokalize saç kayıpları şeklinde görülür. Saçlı deri dışında sakal bölgesini, kaş, kirpikler ve vücudun diğer kıl bulunan bölgeleri de etkilenebilir. Alopesik plaklarda skar oluşumu görülmez. Bununla birlikte hastalar herhangi bir semptom tariflemeyiz (2-5). Alopesik plağın kenar kısmından çekilen kılların kolayca gelmesi (49) ve kılların mikroskop altında incelenmesi sonucu ünlem işareti şeklinde kılların varlığı tanıda yardımcıdır (5). Dermatolojik muayene sırasında yapılacak tırnak muayenesi de tanıya gitmede kolaylık sağlar (2).

1.10. AYIRICI TANI

Klinik olarak ayırıcı tanıda; sıklıkla telogen efluvium, androjenik alopesi ve trikotillomani akla gelmelidir. Ayrıca tinea kapitis süperfisiyalis, erken lupus eritematozus, sifiliz, alopesi neoplastika, gevşek anagen sendromu, travmatik alopesi ve traksiyon alopesi ile de ayırıcı tanı yapılmalıdır (53).

Telogen efluviumda saç kaybı tüm saçlı deride yaygındır. Ayrıca dökülen kılların tamamı telogendir. Androjenik alopeside, hastalarda tipik lokalizasyonlarda dökülme görülür. Dökülme yoğun değildir ve çekme testi negatiftir. Trikotillomanide ise alopesik alanda; kıvrılmış, kırık ve çeşitli uzunlukta kıllar görülür (42).

Histopatolojik olarak ayırıcı tanıda ise; androjenik alopesi, telogen efluvium, trikotillomani ve sifilitik alopesi akla gelmelidir. Androjenik alopeside; fibröz trabeküllerde pigment inkontinensi olmadan ve infundubulum seviyesinde lenfosit infiltrasyonu olmadan kılların minyatürizasyonu vardır. Telogen efluviumda; minyatürizasyon olmadan normal sayıda follikül vardır ve anagen/telogen oranında

hafif bir azalma bulunur. Trikotillomanide ise; boş anagen folliküller, çok sayıda katagen kıllar, trikomalazi ve folliküler infundibulumda pigment kılları görülür. Sifilitik alopeside histopatolojik ayırım zordur. Peribulbar eozinofillerin olmaması veya çok az olması ile birlikte plazma hücrelerinin olması ya da peribulbar alanda yoğun lenfositlerin olması sifilitik alopesi lehinedir (1).

1.11. LABORATUVAR

AA hastalığında spesifik bir test yoktur. Teşhis aşamasında, çekme testi ve trikogram uygulanabilir. Ayırıcı tanıya yönelik olarak nativ preparat, fungal kültür, deri biyopsisi, lupus eritematozus serolojisi ve sifiliz serolojisi yapılabilir (62).

1.12. PROGNOZ

AA'nın prognozu hakkında söylenebilecek en önemli konu, klinik seyrinin bilinmemesidir. Olguların yaklaşık üçte birinde 6 ay içinde kıllar yerine gelir. Diğer 1/3 olguda kılların yeniden gelmesi diğer 6 ayı bulur. Geri kalan üçte bir olguda ise, bir yıl sonunda alopesinin devam ettiği gözlenir (39).

AA'da kötü prognoz kriterleri (1,2,39):

- Hastada atopi varlığı
- Diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik
- Pozitif aile öyküsü
- Erken başlangıç yaşı
- Tırnak tutulumu
- AT veya AU
- Ofiazik tip tutulum
- Hastalığın uzun süreli olması (>5 yıl)
- Down sendromu (19)

AA olgularında nüks sıklığı, değişik çalışmalarda farklı olarak bulunmuştur. 230 hastalık bir çalışmada nüks oranı %86 olarak saptanmıştır. Bu hastaların 20 yıllık takibinde bütün hastalarda nüks görülmüştür (2).

Hastalığın prognozu ile ilgili yapılan bir çalışmada, puberte öncesi AA hastalarının %50'si AT'e dönüşmüş, puberte sonrası hastalarda ise bu oran %25 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada puberte öncesi hastaların hiçbirisi tam iyileşme

gösterememişken, yetişkin hastaların %5.3'ünde saçların yeniden geldiği görülmüştür (2). Mayo klinik tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise AA'nın AT'e dönüşme sıklığı puberte öncesi dönemde %1, puberte sonrası dönemde ise %10 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan hastaların tamamında saçlar yeniden gelmiştir (16). Schmitt ise 50 AU hastası ile yaptığı çalışmada yalnız 10 hastada tam düzelme bildirmiştir. Aynı çalışmada puberte öncesi vakalarda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir (2).

1.13. TEDAVİ

AA'nın tedavi planında, genellikle hastalığın yaygınlığı ve hastanın yaşına göre planlar yapılırsa da; hastalığın süresi, tutulan bölgenin özellikleri, hastanın cinsiyeti, gebelik ve emzirme durumlarının yanında, ilaçların kullanım şekilleri de gözönünde bulundurulmalıdır (63).

Günümüzde tüm tedaviler, sadece hastalığı kontrol ederek palyatif etki gösterirler. Durumu tamamen düzeltmezler. Tüm lokal tedaviler, tedavi alanına etki ederler, ancak hastalığın yayılmasını engelleyemezler. Ayrıca AA'nın kronik yapısından dolayı tedavi ajanlarının uzun süreli kullanılma ihtiyacı vardır. Saçlı deri tutulumu %40'dan az olan plak tipi AA, genellikle sınırlıdır ve olguların büyük çoğunluğunda tedavi ile veya tedavisiz saçların gelmesi beklenebilir (64).

Günümüzde AA tedavisinde kullanılan tedavi seçenekleri Tablo 1'de belirtilmiştir (63).

Tablo I: Alopesi areatada tedavi yaklaşımları

A-GÜNCEL TEDAVİLER VE YENİLİKLER

1- Kortikosteroidler

İntralezyonel
Topikal
Sistemik

2- Minoksidil

3- Antralin (Ditranol)

4- İmmünmodülatörler

Dinitroklorobenzen (DNCB)
Skuarik asit dibütül ester (SADBE)
Difenilsiklopropenon (DPCP)

5- Fotokemoterapi (PUVA)

Lokal
Sistemik
Kombinasyon tedavileri

6- Diğer Tedaviler

Siklosporin
Sulfosalazin
İnterferon
Takrolimus
Nikel ve izoprinozin
Dapson
İmiquimod
Talidomid
Aromaterapi
Kriyoterapi
Akupunktur
Timektomi
Selektif seratonin reuptake inhibitörleri (SSRI)

7- Kozmetik Yaklaşımlar

Dermografi
Lokal saç aksesuarları (Hairpeaces)

8- Psikiyatrik Tedavi Yaklaşımları

9- Hasta Eğitimi

B-SAÇ GELİŞİMİNDEKİ YENİ ARAŞTIRMALAR

Kıl follikül kültür sistemleri
Saçlı deri implantasyonları

C-GEN TEDAVİSİ ÇALIŞMALARI

1.13.1. Kortikosteroidler:

Tüm uygulama şekillerinde etkileri genel olarak immünsüpresyondur.

1.13.1.1. İntralezyonel Kortikosteroid Uygulaması:

Saçlı deri tutulumu % 50'den az olan, genç hastalarda ilk tercihlerdendir. Triamsinolon asetonid, saçlı deride 5-10 mg/ml (maksimum 3ml/ gün), kaş ve sakalda 2,5 mg/ml konsantrasyonda, 1cm aralarla, ince kanallı bir enjektör ile 0,1ml miktarda intradermal olarak uygulanır. Enjeksiyonların 4-6 haftada bir tekrarlanması önerilmektedir. İyileşme, genellikle 4-8 haftada başlar. Tedaviye 6 ay sonunda hala yanıt alınamamışsa tedavi bırakılmalıdır. Bu durum hastanın saçlı derisindeki kortikosteroid reseptörlerinin yeterli olmadığını düşündürür (1).

AA'lı 84 hasta ile yapılmış bir çalışmada; plak AA'lı olguların %92'sinde, AT'li olguların %61'inde tedavide başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir (64). Ferrando ve Moreno-Arias, mezoterapide kullanılan çoklu enjeksiyon sistemini AA'lı olgularda 5 veya 7 iğneli olarak intralezyonel steroid şeklinde uygulamışlar ve hastaların daha memnun olduklarını bildirmişlerdir (65).

İntralezyonal uygulamada, Hoigne sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Triamsinolon asetonid, kristal süspansiyon olduğu için, bir miktar ilacın damar içine kaçması durumunda akciğer ve beyinde mikroemboliler oluşturarak hastada korku hali, taşikardi, ve şuur bulanıklığı geliştirebilir. Hastanın yarım saat istirahat ettirilerek bulgularının kaybolmasını beklemek yeterlidir. Kaş ve yüzün üst yarısına yapılan uygulamalarda santral arter embolisi sonucu körlük olabildiği gibi, nadir de olsa hastanın ani hareket etmesi sonucu enjektörün göze girerek körlüğe neden olabileceği unutulmamalı ve bu konuda hasta, ani hareket etmemesi için uyarılmalı, muayene masasına yatırılarak tedavisi yapılmalıdır (66).

İntralezyonal kortikosteroid uygulaması fazla miktarda ve derin yapılırsa atrofi gelişimi görülebilir (1,51,66). Steril şartlarda ve dikkatli uygulamalara rağmen enfeksiyon gelişimi, hemorajiler, hipopigmentasyon ve telenjiektazi oluşumu da diğer komplikasyonlardandır (66). Ayrıca, bir olguda intralezyonel uygulanan triamsinolon asetonite karşı anafaksi geliştiği bildirilmiştir (67).

1.13.1.2. Topikal Kortikosteroidler:

AA tedavisinde topikal steroidlerin etkinliği tartışmalıdır (64). Bazı yazarlar etkisinin plasebodan üstün olmadığı görüşüne sahiptirler. Yakın zamanlarda yapılan,

randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 12 hafta süre ile, günde iki kez %0.25'lik desoksümetazon krem uygulanmış, ancak tam iyileşme sağlamada plaseboya üstünlüğü bulunamamıştır (68). Fluosinolone asetonid ile yapılan bir çalışmada, olguların %61'inde başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir (64).

Topikal steroidlerin tek başına kullanıldığında etkili olmadığı; minoksidil, antralin veya intralezyonel steroid ile kombine edildiğinde ise etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (69). Bazı hastalarda tek başına faydalı olmadığı görülmekle birlikte 3 ay süre ile aralıksız tedavi yapılan hastalarda başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Bununla birlikte uzun süreli topikal uygulamalarda; follikülit, telenjiektazi ve atrofi gelişebileceği unutulmamalıdır (1,70). Ayrıca AA'da biotinaz eksikliğinin bildirilmesi ve bazı çalışmalarda çinko aspartat ile topikal steroidin kombine kullanımının etkin bulunması nedeniyle Garcia-Hernandez ve ark., çocuklarda çinko aspartat, biotin ve klobetazol propiyonat kombine tedavisini uygulamışlar ve etkili olduğunu belirtmişlerdir (71).

1.13.1.3. Sistemik Kortikosteroidler:

AA tedavisinde kullanımları tartışmalıdır. Saç dökülmesi % 50'den fazla olan, hızlı progresyon gösteren, genç hastalarda steroidlerin sistemik olarak kullanılması mümkündür. Ancak yan etkilerinin fazla oluşu ve ilaç kesildikten sonra nüks oranının yüksek olması steroid kullanımını sınırlandırmaktadır (1,72). Etkinliği %27-89 arasında değişmektedir ve değişik doz rejimleri ve değişik metodlu çalışmalar nedeniyle kıyaslama yapmak ve değerlendirmek güçtür (64).

Tedavi rejimlerinden biri; 40-60 mg/gün prednizon ile başlayıp, her hafta 5 mg azaltarak kullanmaktır. Ayrıca, 40 mg/gün dozunda başlayıp 3 günde bir 5 mg azaltma rejimi de uygulanabilir. Pulse-tedavi (250 mg iv metilprednizolon günde 2 kere, 3 gün boyunca) yaygın multifokal AA'da etkili olabilir (64).

Yapılan bir çalışmada, hastalıkları 2 hafta ile 14 yıl arasında değişen 18 şiddetli AA'lı olguya (6'sı AT, 6'sı AU ve 2'si yaygın plak tip AA) günde 15-40 mg prednizon tedavisi uygulanmıştır. Ortalama 5.8 ay (1-14 ay)'lık tedavi sonucunda 7 olguda (%38.9) iyi sonuç alınmış ancak ilaç kesiminde veya azaltılmasında nüks olmuştur (72). Ayrıca 300 mg prednizolonun oral olarak ayda bir pulse tedavi şeklinde kullanılması ile iyi yanıt alındığı bildirilmiştir (73). Friedli ve arkadaşları 45 olguda pulse tedavisi ile 12 ay sonunda hastaların 12'sinde tam iyileşme elde

etmişlerdir. Bu çalışmada metilprednizolon, günde iki kez 250mg veya 8mg/kg/gün intravenöz olarak, ayda bir kez 3 gün üst üste, 3 ay süre ile kullanılmıştır (74). Sharma ve Muralidhar, yaşları 3-18 yaş arasında değişen 16 AA'lı olguya; 12-18 yaş arasına aylık 300 mg oral prednizolon ve 3-11 yaş arasına 5 mg/kg dozunda oral betametazon sodyum fosfat tedavisi uygulamışlar ve 6 aylık tedavi sonunda 15 olguyu değerlendirmişlerdir. Dokuz olguda (%60) çok iyi sonuç almışlar ve yan etkinin pulse tedavide minimal olduğunu belirtmişlerdir (75).

Sistemik kortikosteroid kullanımının; DM, kilo alma, hipertansiyon, osteoporoz, adrenal süpresyon, sitria oluşumu, akne, hipertrikoz ve purpura oluşumu gibi pek çok yan etkisi görülebilmektedir (64). Bununla birlikte pulse steroid tedavisinin yan etkileri ve nüks oranının daha az olduğu ve daha kolay tolere edilebildiği bildirilmektedir (73,75,76).

1.13.2. Minoksidil:

Etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hormonal ve immunsüpresyon etkilerinin yanısıra, follikül DNA'sının sentezini stimüle ederek, follikül farklılaşmasını ve proliferasyonunu da etkilediği düşünülmektedir (1,51,70). Dermatolojide kullanılan minoksidil % 2 ve % 5'lik solusyon şeklinde olup, fasiyal kılınma yan etkisi nedeniyle çocuklar ve kadınlarda % 2'lik formun kullanımı önerilmektedir. Minoksidilin % 5'lik solusyonu günde 2 kez, 1'er ml uygulandığında, genellikle 12 hafta sonra % 20-45 arasında değişebilen yanıt gelişimi gözlenmekte ve maksimum etkiye ise 1 yıl sonra ulaşılmaktadır (1,70).

Minoksidil, antralin veya betametazon dipropionat krem ile kombine edildiğinde etkisi daha da artan bir ilaçtır. Bu nedenle cevabın yetersiz olduğu olgularda bu kombinasyonlar önerilmektedir. Antralinle kombine edildiğinde, antralin krem ikinci minoksidil uygulamasından iki saat sonra sürülmelidir. Betametazon dipropionat krem ile kombine edildiğinde ise betametazon dipropionat krem, minoksidil uygulamalarından 30 dakika sonra kullanılmalıdır (1,3).

Minoksidil, topikal kullanıldığında sistemik emilimi minimal olan bir ilaçtır ve yan etkileri az olmasına karşın lokal iritasyon, allerjik kontakt dermatit, fasiyal kılınma görülebilir. Gebelik ve emzirme durumlarında verilmemelidir (77).

1.13.3. Antralin (Ditranol):

Etki mekanizması kesin olarak bilinmeyen antralinin, antiproliferatif ve immünsüpresyon etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir. Kontakt dermatit oluşturarak, Langerhans hücrelerinde ve T lenfositlerde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (1,3,4,77).

Özellikle çocuklar için önerilen antralinin % 0,25-1'lik kremleri vardır ve gece kısa süreli kullanımı önerilmektedir. Etki için iritasyon şart değildir. Başlangıçta genellikle % 0,5'lik kremle 20-30 dakika uygulanır daha sonra yavaş yavaş ilaç konsantrasyonu ve deride kalma süresi artırılarak, % 1'lik kremle 1 saat/gün ilaç uygulanmasına ulaşılır. Etkili olan olgularda saç gelişimi genellikle 3 ayda ortaya çıkar, kozmetik olarak yeterli yanıt ise 6 ayda sağlanır (1).

Yan etkileri; eritem, kaşıntı, iritasyon, kepeklenme, follikülit ve bölgesel lenfadenopatidir. Güneş koruyucularla kullanılması önerilmektedir. Kullanımı sırasında göze kaçırılmamasına dikkat edilmeli ve giysisileri boyayabileceği unutulmamalıdır. Böbrek hastaları ve gebelerde kontrendikedir (3,4,51,70,77).

1.13.4. İmmünmodülatörler:

Kontakt duyarlandırıcılar, kontakt allerjenler ve topikal immunoterapi ajanları olarak bilinen DNCB, SADBE, DPCP'nin kronik ve yaygın AA olgularında kullanılması önerilmekte olup, etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber farklı teoriler ileri sürülmektedir. İlk teoriler immunojenin allerjik kontakt dermatite neden olarak, T lenfositleri bölgeye çektiği ve AA'daki antijenik stimulusun T lenfositleri tarafından elimine edildiği şeklindeydi. Son zamanlarda ise antijenik yarışma ile kıl follikülüne karşı immün cevabı nonspesifik olarak inhibe ettiği ve dolayısıyla saç büyümesini sağladığı düşünülmektedir. Bununla beraber immünojenler, folliküler keratinositlerce salınan proinflamatuvar sitokinlerin üretimine de engel olmaktadır (1,70,78,79).

İlk yanıtlar 12. haftadan sonra başlar ve kozmetik olarak iyileşme 24. haftadan sonra gözlenir (78). Saçlı deri tutulumu %25-99 arasında olan AA'lı olgularda yaklaşık %60 oranında başarı bildirilmiştir (80).

1.13.4.1. Dinitroklorobenzen (DNCB):

AA tedavisinde ilk kullanılan topikal immunmodülatör olup, mutajenik etkileri nedeniyle kullanımı oldukça sınırlandırılmıştır. Aseton içinde % 0,001-0,1

konsantrasyonlarda saçlı deride dermatit oluşturacak şekilde uygulanır. Saç çıkışı 2-4 ay içerisinde başlar. Kronik olgularda cevap çok azdır. Yan etkileri, kaşıntı, lenfadenopati, ekzema gelişimi ve ürtikerdir (78,81).

1.13.4.2. Skuarik asit dibütil ester (SADBE):

Güçlü bir duyarlandırıcıdır, doğal çevrede bulunmaz, dolayısıyla diğer kimyasallarla çapraz reaksiyona girmez ve mutajenik değildir. Bu nedenle ideal bir immunojen olarak kabul edilmektedir. Asetondaki solüsyonu ancak 2 ay süreyle stabil kalabilir. Hastaların % 29-87'sinde iyi sonuçlar alındığına dair çalışmalar vardır. Kullanım şekli, süresi ve konsantrasyonu DPCP gibidir. Gebelikte, emzirme dönemlerinde ve 12 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır. Nadiren hipersensitivite, anafilaksi, ürtiker, eritema multiforme ve servikal lenfadenopati görülebilir (78).

1.13.4.3. Difenil siklopropanon (DPCP):

En çok tercih edilen immünmodülatördür. Asetondaki % 2'lik solüsyonunun SADBE'ye kıyasla daha stabil oluşu avantajıdır. Saçlı deride, 4x4 cm'lik alana, pamuk uçlu aplikatörle uygulanarak hasta sensitize edilir. Bir hafta sonra ciddi ekzematöz yanıt olmazsa %0,0001'lik solüsyonu, saçlı derinin yarısına yayılabilir. Reaksiyonda ciddi artış varsa tedaviye bir hafta ara verilir. Haftalık yapılan uygulamadan 24-36 saat sonra, tolere edilebilir derecede eritem, skuam ve kaşıntı beklenen ve istenen etkilerdir. Uygulanacak konsantrasyonuna bir önceki hafta görülen reaksiyona göre karar verilmesi önerilmektedir. Her uygulamadan 48 saat sonra, bölge yıkanmalı ve ultraviyole ile inaktive olduğu için hasta ışıktan korunmalıdır. Uygulanan alanda kıl gelişimi tamamlandıktan sonra, diğer bölgelerin tedavisine başlanmalıdır (78,79).

DPCP'nin etkinliği ile ilgili çalışmalarda % 4-85 oranlarında değişebilen farklı sonuçlar bildirilmektedir (79). En sık görülen yan etkiler; büllü veya bülsüz ekzematöz reaksiyon, kontakt dermatitin vücuda yayılması, kaşıntı, saçlı deri ve yüzde ödem, servikal ve postaurikular lenfadenopati, postenflamatuvar hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyondur. Gebelikte, emzirme dönemi ve 12 yaş altında kontrendike kabul edilmektedir (70,78,79).

1.13.4.4. Fotokemoterapi (PUVA):

PUVA'nın, T hücre fonksiyonunu etkilediği, antijen sunumu ve Langerhans hücrelerini azaltarak, kıl follikülüne karşı gelişmiş olan lokal immunolojik atağın inhibisyonu şeklinde immünmodülatör etki gösterdiği düşünülmektedir (1,3,77,82).

Lezyonlu bölgeye topikal olarak % 0,1-0,15'lik 8-MOP solüsyonu sürüldükten 20-30 dakika sonra UVA uygulanan hastalarda % 45 başarı sağlanırken, UVB uygulanan hastalarda başarı oranı % 33 olarak saptanmıştır. Tedavinin kesilmesinden birkaç ay sonra nüks izlenmiştir (83). Son zamanlarda PUVA türban tedavisi şeklinde uygulamalar yapılmış olmakla beraber, benzer sonuçlar elde edilmiştir (84).

Sistemik PUVA tedavisinin, lokal tedaviye göre nüks oranlarının daha az olması ve nükslerinin tedavi kesildikten çok sonra ortaya çıkması, güvenli ve etkili bir tedavi olmasına rağmen deri kanseri gelişme riskinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Gebelerde, karaciğer, böbrek ve göz hastalığı olanlarda kontrendikedir (1,77,85,86). AA'lı 26 hastada sistemik PUVA tedavisi ile ilgili yapılan bir çalışmada %55 oranında başarı elde edilirken, 5 yıllık takiplerinde nüks oranı %21 olarak bildirilmiştir (87).

Konvansiyonel tedavilere yanıtın alınmadığı, ciddi AA, AT, AU'li olgularda 30 seans sistemik PUVA ile vellüs tipi kılınma gözlenmez ise iyileşmeyi hızlandırmak, etkinliği arttırmak, tedaviye uyumu kolaylaştırmak, relapsları önlemek için kombine tedavilere gereksinim duyulur (88). Oral PUVA ile birlikte; antralin, steroid, siklosporin, inosipleks kombinasyonları kullanılabilir. Yaygın ve ilerleyici AA, AT ve AU'li olgularda tedaviye haftada 4 seans PUVA ile başlanarak geceleri antralin uygulanması; 20 seans sonra saçlar çıkmaz ise 1 mg/kg/gün oral prednizolon ile kombinasyona başlayıp 10 günde bir steroid dozu azaltılarak kombine tedavinin bir aya tamamlanması önerilmektedir. 40 seans PUVA+sistemik steroid tedavisinden sonra düşük doz kortikoterapiye bir ay daha devam edilip sonra tedaviye ara verilip hastanın takip edilmesi; nüks durumunda ise aynı tedavi protokolünün tekrar uygulanması önerilmektedir. Steroid açısından kontrendikasyonu olanlarda bir ay süre ile 5 mg/kg oral siklosporin verilmesi önerilmektedir (89,90).

1.13.5. Diğer Tedaviler:

1.13.5.1. Siklosporin (intralezyonel, topikal, sistemik):

Etki mekanizması net değildir. Fakat immunosupresif etki yaparak, CD4 / CD8 oranını düşürdüğü ve yeni kıl gelişimini stimüle ettiği düşünülmektedir (64). Konvansiyonel tedaviye dirençli ve kötü prognostik kriter taşıyan hastalarda uygun bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (91).

İntralezyonal kullanımı ile ilgili çok az çalışma vardır. Zeren ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 19 hastanın 18'inde erken kıl çıkışını sağladığını tespit etmişlerdir (92).

Topikal kullanılan % 10'luk siklosporin A solusyonlarının, ciddi olgularda 12 ay kullanımının hastaların yarısından azında etkili olduğu, % 5'lik solusyonunun ise etkisinin daha az olduğu tespit edilmiştir (14 hastanın 3'ünde etkili). Topikal uygulamada ilacın penetrasyonu çok az olmakta ve bu nedenle ilaca bağlı yan etkiler fazla görülmemektedir (77).

Sistemik kullanımı 6 mg/kg/gün olarak 3 ay verildiğinde başarılı sonuçlar alınmış fakat ilaç kesildikten 3 ay sonra nöks görülmüştür (93). Diğer bir çalışmada oral prednizon (5mg/gün) ile oral siklosporin (5 mg/kg/gün) kombinasyonu ile 6 aylık tedavi uygulanmış. Sekiz olgudan ikisinde iyi sonuç elde edilmiş, ancak her iki hasta da tedavi kesiminden sonra nöks göstermiştir. Yan etki nedeni ile 3 hasta tedaviyi bırakmıştır (94). Ülkemizde yapılan bir çalışmada AA tanısı ile siklosporin A kullanan 27 olgu incelenmiş ve 10 olguda tek başına siklosporin A, 17 olguda da sistemik steroid ile birlikte kullanılmıştır. Sonuçta olguların %77.8'inde (21 olgu) kozmetik iyileşme gözlenmiş ve olguların %48.1'nde (13 olgu) tedavi süresince yeni atak gelişmemiştir (91).

Karaciğer, böbrek hastalığı olanlar ve gebelerde kontrendikedir. Son zamanlarda, özellikle sistemik kullanımı, hastaların çoğunda ciddi yan etkilere neden olması ve kısa sürede nöks görülmesi nedeniyle önerilmemektedir (1).

1.13.5.2. Sülfosalazin:

Hem immünsüpresif, hem immünmodülatör etkileri olup, inflamatuvar hücre kemotaksisini, sitokin ve antikor üretimini inhibe ederek etki etmektedir. Ciddi alopesisi olan 4 hastada yapılmış bir çalışmada 500 mg/gün ile tedaviye başlanmış ve

haftalık 500mg'lık artışlarla 3g/gün doza ulaşılmış, 4 ay kullanıldığında ise hastaların % 23'ünde kozmetik olarak kabul edilebilir sonuçlar elde edilmiştir (95).

1.13.5.3. İnterferon:

İntralezyonal interferon A2'nin AA'lı 11 hastaya (1,5 milyon IU) haftada 3 kez olmak üzere 3 hafta süre ile uygulanmasını takiben, 3 ay sonra sadece 1 hastanın yanıt verdiği, 10 hastada ise yanıt alınamadığı gözlenmiştir (96).

1.13.5.4. Takrolimus:

Fareler ile yapılan çalışmalarda topikal takrolimusun etkili olduğu gösterilmiştir (97). Ancak AA'lı 5 yetişkin ve bir çocuk hastada (9 yaşında) yapılmış çalışmalarda, % 0,1'lik formunun 6 ay süreyle kullanılmasına rağmen hastaların hiçbirinde olumlu yanıt alınamamıştır (97,98,99).

1.13.5.5. Nikel ve izoprinozin:

İmmünmodülatör etkiye sahip olduğu bildirilen nikelin topikal kullanımı, izoprinozinin ise sistemik kullanımı (1mg/gün) ile başarılı sonuçlar alınmasına rağmen kısa sürede nöksler bildirilmiştir (81).

1.13.5.6. Sulfon (Dapson):

Sulfon ile ilgili 27 hasta ile yapılmış bir çalışmada, 10 ay süre ile oral 100mg/gün verildiğinde topikal immünoterapiden daha az başarılı bulunmuştur (100).

1.13.5.7. Nitrojen Mustard:

Alkile edici bir ajan olan nitrojen mustardın son zamanlarda topikal kullanımı ile şiddetli tutulumu olan 6 AA'lı hastada yapılmış 16 haftalık bir çalışmada, uygulanan ilaç sadece 1 hastada başarılı bulunmuştur (101).

1.13.5.8. İmiqimod:

İmmun cevap modülatörü olan imiqimodun % 5'lik krem formu bulunmaktadır. AA olgularında kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (102).

1.13.5.9. Talidomid:

T helper hücreleri aracılığı ile IL-12 üretimini suprese etmesi ve antienflamatuvar etkiye sahip olması nedeniyle bir çalışmada kullanılmış ve etkili olduğu bildirilmiştir. İlacın teratojenik etkisi unutulmamalıdır (103).

1.13.5.10. Aromaterapi:

Gül, lavanta, kekik, sedir yağı ve jojoba yağı karışımının AA'lı hastalarda plaseboya göre etkili olduğu bildirilmektedir (104).

1.13.5.11. Kriyoterapi:

Kriyoterapinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, immünomodülatör , kan dolaşımını artırıcı ve plasebo etkileri olduğu tahmin edilmektedir. Akyol ve arkadaşları, kontrol grubu olmadan 27 AA'lı hastaya haftada 1 kez, 4 hafta süreyle, pamuk uçlu apareyle, çift donma-erime siklusu şeklinde kullandıklarında, hastaların % 77,8'de tedaviye yanıt almışlardır (105). Lei ve arkadaşları tarafından % 25'den az tutulumu olan olgularda yapılmış bir çalışmada ise başarı oranı % 97,2 olarak bildirilmiştir (106).

1.13.5.12. Akupunktur:

Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber ülkemizde 15 AA'lı olguda yapılmış bir çalışmada % 74 başarı sağlandığı bildirilmiştir (107).

1.13.5.13. Timektomi:

Myastenia gravis, timoma ve AA'sı olan bir hastada timektomi sonrası lezyonlarda düzelme görüldüğü bildirilmektedir (108).

1.13.5.14. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI):

Paroksetinle yapılmış bir çalışmada, 13 hastanın 8'ine 20 mg/gün, 5 tanesine plasebo olmak üzere 3 ay tedavi verildiğinde, ilaç verilenlerin 2'sinde tam, 4'ünde kısmi düzelme olduğu fakat plasebo verilenlerden sadece bir tanesinde düzelme olduğu bildirilmiştir (109). Diğer bir SSRI grubu ilaç olan sitalopram ile yapılmış bir başka çalışmada ise, 7 hastanın 3 tanesinde lezyonlarda belirgin düzelme, 3'ünde ise orta derecede düzelme olduğu gözlenmiştir (110).

1.13.6. Kozmetik Tedavi:

1.13.6.1. Dermografi:

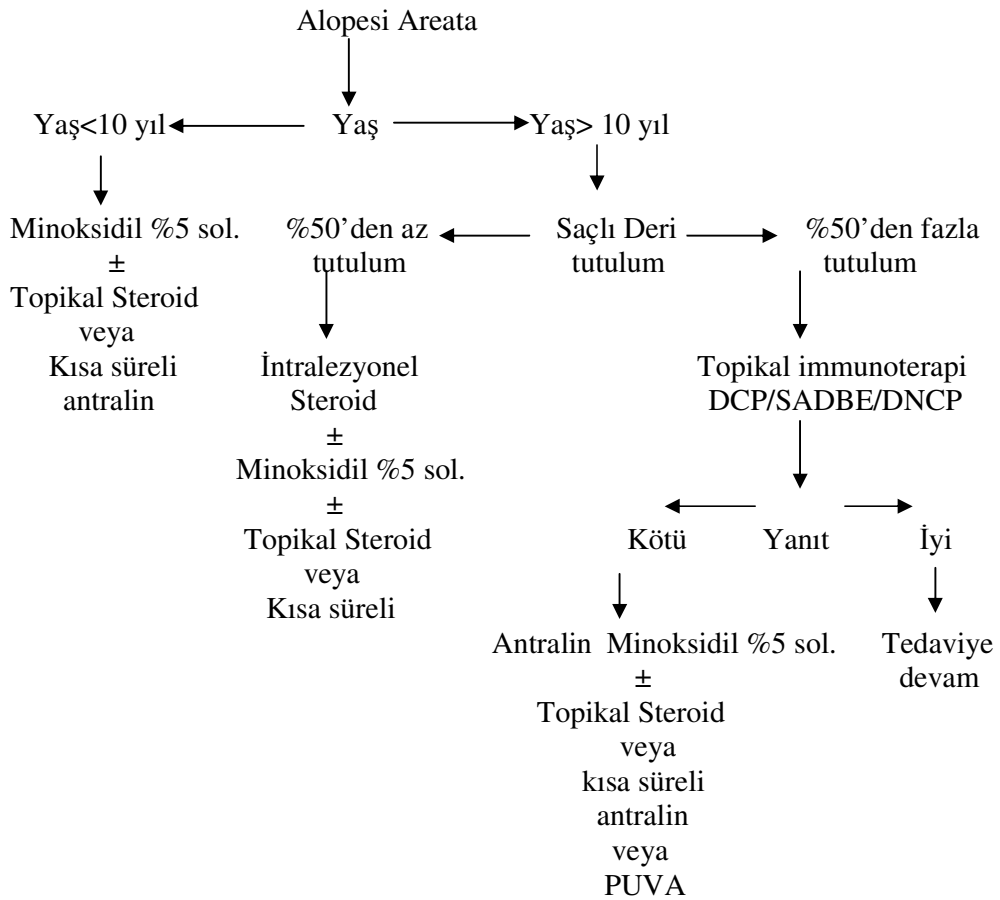
Özellikle madarosisli vakalarda modifiye edilmiş bir dövme enjektörü yardımıyla ferrik oksit, karbon, titanyum dioksit ve tartrazin kullanılarak renklendirme çalışmaları tanımlanmıştır (111).

1.13.7. Psikiyatrik Tedavi Yaklaşımları:

AA, psikokutan hastalıklar içinde, psikofizyolojik komponenti olan hastalıklardan biridir. Yapılmış bir çok çalışma, AA'lı bazı olgularda stresin hastalığı

başlatan bir faktör olduğunu göstermiştir (1). AA'lı hastalarda, akut psikolojik travma gözlemlendiği, altı aylık periyod içinde stres yaratan yaşam olaylarında ve anksiyete ile depresyon başta olmak üzere psikiyatrik hastalık prevalansında artış olduğu, hastalıklarına sekonder olarak da emosyonel ve nörotik değişikliklerin olabileceği bildirilmektedir (37,112).

AA'lı hastaların yaş ve tutulum yüzdelerine göre tedavi planı şekil 1'de belirtilmiştir.



Şekil-1. Alopesi areatanın tedavi planı (43)

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hastalar:

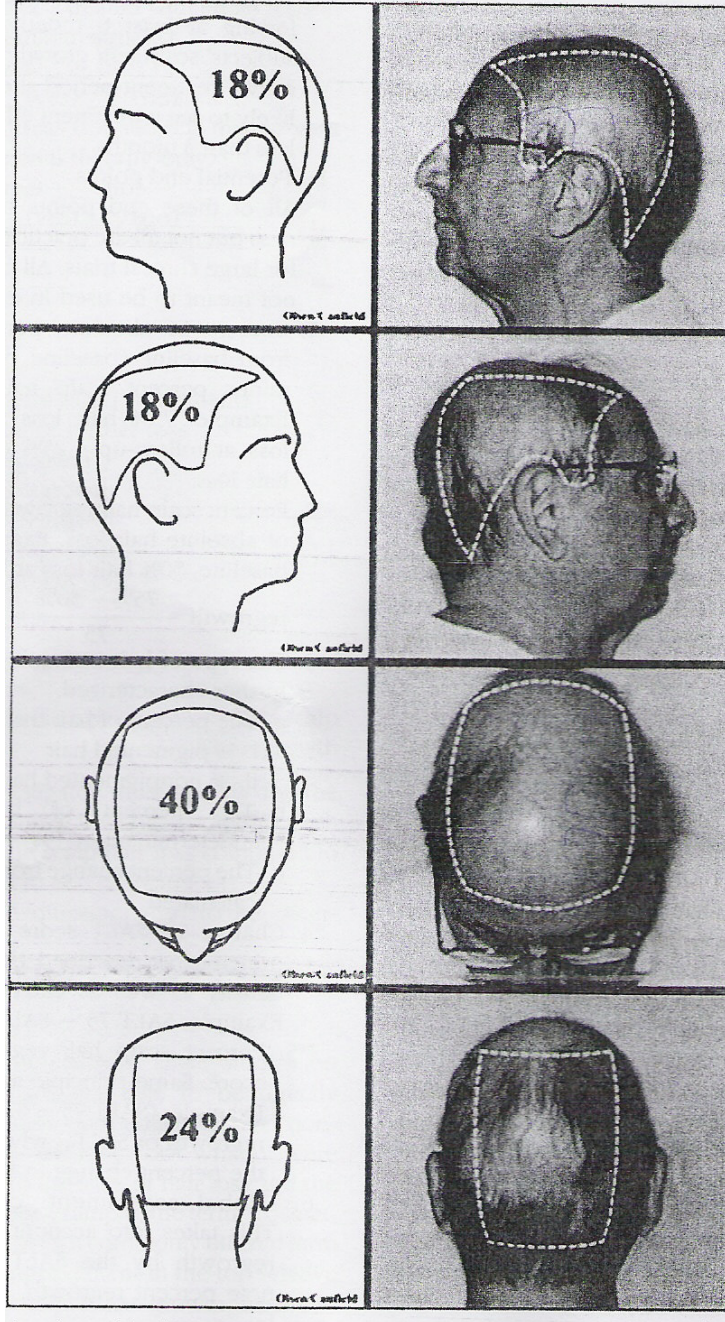
Çalışmaya Aralık 2006 ile Temmuz 2008 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran ve klinik olarak AA tanısı koyulan 100 hasta alındı. Hastalar çalışmaya alınırken yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmadı. Saçlı deri, sakal ve kaş bölgelerinde alopesik plakları olan hastalar çalışmaya alındı. Hastalık süreleri, lezyonların büyüklüğü ve alopesinin tipi (patch, ofiyazik, retiküler) hasta seçiminde göz önüne alınmadı. Yalnız AT ve AU tanılarını ile takip edilen hastalar ve AA tedavisi için sistemik ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastalar, prognozu etkilediği düşünülen; hastalığın süresi, başlangıç yaşı, atopi varlığı, aile öyküsü, diğer bir otoimmün hastalık olup olmadığı konusunda sorgulandı. Dermatolojik muayenede; klinik tip (patch, ofiyazik, retiküler), tırnak tutulumu, aktivite varlığı değerlendirildi (1,2,39). Aktivitenin değerlendirilmesinde, lezyonların kenarında bulunan kılların çekildiğinde kolayca ele gelmesi ve ünlem işareti bulgusu esas alındı. Hastalar daha önce kullandığı tedavi ve bu tedaviye yanıtın olup olmadığı konusunda sorgulandı. Hastalarda, AA ile klinik olarak karışması muhtemel diğer hastalıklar (telogen efluvium, androjenik alopesi, trikotillomani, tinea kapitis süperfisialis) ekarte edildi. Tinea enfeksiyonu şüphesinde nativ preparat inceleme yapıldı.

Hastalık süre skoru, hastalığın tutulum yüzdesi ve tutulum skoru, Amerikan Ulusal Alopesi Acreata Derneği skorlama sistemi kullanılarak hesaplandı (113), (Tablo-2,3), (Şekil-2).

Tablo-2. Hastalık süresi skorlaması

HASTALIK SÜRESİ	SKOR
< 3 ay	1
3-12 ay	2
12-24 ay	3
2-5 yıl	4
>5 yıl	5



Şekil-2. Hastalık yüzdesi hesaplaması (SALT SKORLAMA) (113)

a-sol kısım için: $95 \times 0.18 = 17.1$

b-sağ kısım için: $90 \times 0.18 = 16.2$

c-tepe kısmı için: $95 \times 0.40 = 38$

d-arka kısım için: $55 \times 0.24 = 13.2$

$a+b+c+d = 17.1 + 38 + 16.2 + 13.2 = 84.5$ saç kaybı veya SALT 84.5

Tablo-3.Hastalık yüzdesi skorlaması

HASTALIK YÜZDESİ	SKOR
%<25 saç kaybı	1
%26 -%50 saç kaybı	2
%51 -%75 saç kaybı	3
%76 -%95 saç kaybı	4
%96 -%99 saç kaybı	5

Çalışmanın etik kurul onayı Fırat Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alındı. Çalışmaya alınan hastalardan çalışmayı kabul ettiğine dair yazılı ve imzalı belge alındı. Hastalar %1 Pimekrolimus kremi, AA tedavisinde halihazırda onay almamış bir krem olduğu noktasında bilgilendirildi. Ayrıca hastalar çalışmaya dahil edilirken, takiplerde tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinin objektif bir şekilde yapılabilmesi için onayları alınarak fotoğraflandı.

2.2. Tedavi protokolleri:

Hastalar randomize olarak 4 gruba ayrıldı. 30 hastaya %1 pimekrolimus krem 2x1, 30 hastaya %0.05 klobetasol propiyonat krem 2x1, 20 hastaya ise plasebo grubu olarak katı pür vazelin 2x1 tedavisi başlandı. 20 hastada ise, tedavilerin karşılaştırılabilmesi açısından saçlı deri iki eşit parçaya bölünerek bir tarafa %1 pimekrolimus krem 2x1, diğer tarafa ise %0.05 klobetasol propiyonat krem 2x1 tedavileri başlandı.

2.3. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi:

Hastalar, mevcut tedavileri ile 12 hafta süre ile takip edildi. Dört haftada bir hastalar polikliniğe çağırıldı. Yeni kıl çıkışı varlığı tesbiti yapıldı. Vellüs tipi kıl çıkışı kayıt altına alındı ancak iyileşme yüzdesi hesaplamasında kullanılmadı. Yeni kıl çıkışı aşağıdaki şekilde değerlendirildi.

Tablo-4. Yeni kıl çıkışının değerlendirilmesi

YENİ ÇIKAN KIL TİPİ	SKOR
Yeni kıl çıkışı yok veya daha kötü	1
Vellüs tipi kıl	2
Pigmente olmamış terminal kıl	3
Pigmente olmuş terminal kıl	4
Mikst tip kıl çıkışı(vellüs ve terminal kıl birlikteliği)	5

Hastalarda iyileşme yüzdesi ve skoru ayrı ayrı hesaplandı. Alopesik plaklarda iyileşme yüzdesi değerlendirilirken mevcut saç kaybı yüzdesi taban olarak kullanıldı. Örneğin hasta tedaviye başlarken %75 saç kaybı ile başvurmuşsa ve tedavi sonunda alopesik plağın büyüklüğü %50 ise:

İYİLEŞME YÜZDESİ = $(\%75-\%50)/75=\%33$ şeklinde hesaplandı (113). İyileşme yüzdesi hesaplandıktan sonra ise skora aşağıdaki şekilde yapıldı:

Tablo-5. İyileşme skoru (113)

İYİLEŞME YÜZDESİ	SKOR
İyileşme yok veya daha kötü	1
%1-%24 iyileşme	2
%25-%49 iyileşme	3
%50-%74 iyileşme	4
%75-%99 iyileşme	5
%100 iyileşme	6

Kontroller sırasında alopesik alanların aktivite varlığı da muayene sırasında değerlendirilip kayıt altına alındı. Ayrıca hastaların kullandığı mevcut tedavilere sekonder olarak ortaya çıkan yan etkiler de göz önüne alındı ve kayıt edildi. %1 pimekrolimus tedavisi için eritem, yanma; %0.05 klobetasol propiyonat tedavisi için ise follikülit, telenjiektazi, atrofi gibi yan etkiler değerlendirildi.

Verilerin analizi SPSS 13.0 For Windows bilgisayar paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma ve % olarak belirlendi. Parametrik değerlerin karşılaştırılmasında student t testi, non-parametrik değerlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi, korelasyonda spearman testleri kullanıldı.

3. BULGULAR

Hastaların 58'i erkek 42'si kadın idi. %1 pimekrolimus grubunda hastaların 12'si kadın, 18'i erkek; %0.05 klobetasol propiyonat grubunda hastaların 13'ü kadın, 17'si erkek; plasebo grubunda hastaların 6'sı kadın, 14'ü erkek; kıyaslama grubunun ise 11'i kadın, 9'u erkek idi. Hastaların yaşları 3-65 arasında olup yaş ortalaması %1 pimekrolimus grubu hastalar için 20.76 ± 12.4 , %0.05 klobetasol propiyonat grubu hastalar için 27.03 ± 14.1 , Plasebo grubu hastalar için 24.75 ± 9.0 , kıyas grubu için 18.50 ± 10.23 idi (Tablo-6,7). Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Hastalık süresi açısından vakalar değerlendirildiğinde %1 pimekrolimus grubu için hastalık süresi 11.06 ± 22.63 ay, %0.05 klobetasol propiyonat grubu için 15.06 ± 43.66 ay, plasebo grubu için 7.65 ± 6.89 ay, kıyas grubu için ise 10.05 ± 11.04 ay olarak bulundu. Hastalık süreleri skorlandığında ise %1 pimekrolimus grubu için 1.80 ± 1.15 , %0.05 klobetasol propiyonat grubu için 1.83 ± 1.23 , plasebo grubu için 1.90 ± 0.78 , kıyas grubu için ise 2.10 ± 0.96 değerleri bulundu (Tablo-6,7). Gruplar arasında hastalık süre ve skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan hastalar AA tutulum yeri açısından değerlendirildiğinde %1 pimekrolimus grubu için 24 adet saç, 1 adet kaş, 5 adet mikst(saç-sakal, saç-kaş) tutulum; %0.05 klobetasol propiyonat grubu için 18 adet saç, 6 adet sakal, 6 adet mikst tutulum; plasebo grubu için 13 adet saç, 7 adet sakal tutulumu ve kıyas grubu için 14 adet saç, 3 adet kaş, 2 adet sakal, 1 adet mikst tutulum görüldü (Tablo-8). Gruplar arasında tutulum yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan hastalar AA paterni açısından değerlendirildiğinde %1 pimekrolimus grubu için 15 adet patch tip, 5 adet ofiyazik tip, 10 adet ise mikst tip(patch+ofiyazik) hasta; %0.05 klobetasol propiyonat grubu için 17 adet patch, 5 adet ofiyazik, 8 adet mikst tip hasta; plasebo grubu için 15 adet patch, 3 adet ofiyazik, 2 adet mikst tip hasta; kıyas grubu için ise 9 adet patch, 1 adet ofiyazik ve 10 adet mikst tip hasta belirlendi (Tablo-9). Gruplar arasında tutulum paterni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Hastalar, aktivite açısından değerlendirildiğinde; %1 pimekrolimus grubunda hastalığı aktif olan vaka sayısı 15, %0.05 klobetasol propiyonat grubunda 8, plasebo grubunda 1, kıyas grubunda ise 8 olarak saptandı (Tablo-6,7). Alopesi areata hastalarında tedaviye direnç açısından atopi varlığı ve tırnak tutulumu önemlidir (1,2,39). Hastalar atopi varlığı açısından değerlendirildiğinde, %1 pimekrolimus grubunda 5 hasta, %0.05 klobetasol propiyonat grubunda 9 hasta, plasebo grubunda 4 hasta, kıyas grubunda ise 6 hastada atopi varlığı saptandı (Tablo-6,7). Hastalar, dermatolojik muayeneleri sırasında tırnak tutulumu açısından da değerlendirildi. %1 pimekrolimus grubunda tırnak tutulumu olan vaka sayısı 4, %0.05 klobetasol propiyonat grubunda 6, plasebo grubunda 1, kıyas grubunda ise 4 adet olarak saptandı (Tablo-6,7). Gruplar arasında aktivite varlığı, atopi ve tırnak tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan vakalarda lezyonların tutulum yüzdesi ve tutulum skoru hesaplandı. %1 pimekrolimus grubunda tutulum yüzdesi 22.33 ± 25.95 , tutulum skoru 1.50 ± 0.86 ; %0.05 klobetasol propiyonat grubunda tutulum yüzdesi 15.06 ± 18.87 , tutulum skoru 1.26 ± 0.73 ; plasebo grubunda tutulum yüzdesi 25.75 ± 18.62 , tutulum skoru 1.70 ± 0.65 ; kıyas grubunda ise %1 pimekrolimus krem için tutulum yüzdesi 12.35 ± 9.91 , tutulum skoru 1.25 ± 0.44 ; %0.05 klobetasol propiyonat krem için tutulum yüzdesi 11.90 ± 10.08 , tutulum skoru ise 1.25 ± 0.44 olarak bulundu (Tablo-6,7). Gruplar arasında tutulum yüzdesi ve skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Hastalar daha önce kullanmış oldukları tedaviler ve bu tedavi sonuçları açısından değerlendirildi. %1 pimekrolimus grubunda 14 hasta daha önce herhangi bir tedavi kullanmamış iken 11 hasta topikal steroid tedavisi, 4 hasta çoklu tedavi, 1 hasta ise alternatif tedavi olarak sarımsak kullanmıştı. %0.05 klobetasol propiyonat grubunda 19 hasta daha önce tedavi görmemiş iken 4 hasta farklı bir grup topikal steroid tedavisi, 3 hasta antralin tedavisi, 1 hasta alternatif tedavi olarak sarımsak, 3 hasta ise çoklu tedavi görmüşlerdi. Plasebo grubunda ise 12 hasta herhangi bir tedavi görmemişken; 2 hasta topikal steroid tedavisi, 1 hasta antralin tedavisi, 2 hasta alternatif tedavi olarak sarımsak ve 3 hasta da çoklu tedavi görmüştü. Kıyas grubundaki hastaların 3 tanesi daha önce herhangi bir tedavi kullanmamışken daha

önce 8 hasta topikal steroid tedavisi, 2 hasta alternatif tedavi olarak sarmısak, 2 hasta antralin tedavisi, 5 hasta ise çoklu tedavi kullanmıştı (Tablo-10). Tüm tedavi gruplarında, daha önce tedavi gören hastalar bu tedavilerden başarılı sonuç elde edememişlerdi.

Hastalara uygulanan mevcut tedaviler sonrasında, iyileşme yüzdesi ve iyileşme skorları hesaplandı. %1 pimekrolimus grubunda iyileşme yüzdesi 53.73 ± 44.49 , iyileşme skoru 3.63 ± 2.07 (Şekil-3-10); %0.05 klobetasol propiyonat grubunda iyileşme yüzdesi 47.00 ± 44.80 , iyileşme skoru 3.33 ± 2.20 (Şekil-11,12); plasebo grubunda iyileşme yüzdesi 35.50 ± 40.53 , iyileşme skoru 2.75 ± 1.88 ; kıyas grubunda ise %1 pimekrolimus krem tedavisi sonucunda iyileşme yüzdesi 48.25 ± 41.14 , iyileşme skoru 3.40 ± 1.98 ; %0.05 klobetasol propiyonat krem tedavisi sonucu ise iyileşme yüzdesi 61.75 ± 39.31 , iyileşme skoru ise 4.05 ± 1.84 olarak bulundu (Tablo-6,7). Gruplar arasında iyileşme yüzde ve skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Hastaların mevcut tedaviye verdikleri cevap, haftalara göre ve yeniden çıkan kılın yapısına göre değerlendirildiğinde tedavinin 4. haftasında %1 pimekrolimus grubunda, hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 14 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 15 hasta, mikst tip kıl saptanan 1 hasta; %0.05 klobetasol propiyonat grubunda hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 13 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 14 hasta, mikst tip kıl saptanan 3 hasta; plasebo grubunda hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 11 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 9 hasta değerlendirildi. Tedavinin 4. haftasında gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu ($p > 0.05$). Kıyas grubunda %1 pimekrolimus krem kullanılan tarafta hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 5 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 15 hasta; %0.05 klobetasol propiyonat krem kullanılan tarafta ise hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 3 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 5 hasta, mikst tip kıl saptanan 12 hasta değerlendirildi. Tedavinin 4. haftasında kıyas grubunda istatistiksel olarak anlamlılık vardı ($p < 0.05$). (Tablo-11,12).

Hastaların 8. haftada mevcut tedaviye verdikleri cevap, %1 pimekrolimus grubunda; hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 7 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 6 hasta, mikst tip kıl saptanan 11 hasta, terminal pigmente olmayan kıl saptanan 1 hasta, terminal pigmente olan kıl saptanan 5 hasta; %0.05 klobetasol

propiyonat grubunda; hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 12 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 1 hasta, mikst tip kıl saptanan 8 hasta, terminal pigmente olmayan kıl saptanan 4 hasta, terminal pigmente olan kıl saptanan 5 hasta; plasebo grubunda hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 6 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 5 hasta, mikst tip kıl saptanan 7 hasta, pigmente olmayan kıl saptanan 1 hasta, pigmente olan kıl saptanan 1 hasta saptandı. Tedavinin 8. haftasında gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu ($p>0.05$). Kıyas grubunda %1 pimekrolimus krem kullanılan tarafta hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 3 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 5 hasta, mikst tip kıl saptanan 12 hasta saptanırken, terminal kıl çıkışı saptanamadı. %0.05 klobetasol propiyonat krem kullanılan tarafta ise hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 2 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 2 hasta, mikst tip kıl saptanan 5 hasta, pigmente olmayan terminal kıl saptanan 1 hasta, terminal ve pigmente kıl saptanan hasta sayısı ise 10'du. Tedavinin 8. haftasında kıyas grubunda istatistiksel olarak anlamlılık vardı ($p<0.05$). (Tablo-13,14).

Hastaların 12. haftada mevcut tedaviye verdikleri cevap, %1 pimekrolimus grubunda; hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 7 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 2 hasta, mikst tip kıl saptanan 4 hasta, terminal pigmente olmayan kıl saptanan 1 hasta, terminal pigmente olan kıl saptanan 16 hasta; %0.05 klobetasol propiyonat grubunda; hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 12 hasta, mikst tip kıl saptanan 3 hasta, terminal pigmente olmayan kıl saptanan 3 hasta, terminal pigmente olan kıl saptanan 12 hasta; plasebo grubunda hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 5 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 3 hasta, mikst tip kıl saptanan 6 hasta, pigmente olan kıl saptanan 6 hasta saptandı. Tedavinin 12. haftasında gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu ($p>0.05$). Kıyas grubunda %1 pimekrolimus krem kullanılan tarafta hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 3 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 3 hasta, mikst tip kıl saptanan 5, pigmente olmayan terminal kıl saptanan 1 hasta, pigmente olan terminal kıl saptanan 8 hasta, %0.05 klobetasol propiyonat krem kullanılan tarafta ise hiç cevap alınamayan veya daha kötü klinik saptanan 2 hasta, vellüs tipi kıl saptanan 2 hasta, mikst tip kıl saptanan 3 hasta, pigmente olmayan terminal kıl saptanan 1 hasta,

terminal ve pigmente kıl saptanan hasta sayısı ise 12' idi. Tedavinin 12. haftasında kıyas grubunda istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu ($p>0.05$). (Tablo-15,16).

Hastalara uygulanan 12 haftalık tedavi sonrası vakalar mevcut tedaviye bağlı oluşan yan etkiler açısından değerlendirildi. %1 pimekrolimus grubunda 28 hastada herhangi bir yan etkiye rastlanmazken 2 hastada eritem-yanma şikayet ve bulguları saptandı. %0.05 klobetasol propiyonat grubunda 28 hastada herhangi bir yan etkiye rastlanmazken 1 hastada follikülit, 1 hastada ise telenjiektazi bulguları saptandı. Plasebo grubunda ise 19 hastada herhangi bir yan etkiye rastlanmazken 1 hastada follikülit bulgusu saptandı. Tedavi sonrasında yan etki varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu ($p>0.05$). Kıyas grubunda ise %1 pimekrolimus krem kullanılan tarafta 17 hastada herhangi bir yan etkiye rastlanmazken 3 hastada eritem-yanma şikayet ve bulgusu saptandı. %0.05 klobetasol propiyonat krem kullanılan tarafta ise 8 hastada herhangi bir yan etkiye rastlanmazken 7 hastada follikülit, 3 hastada telenjiektazi, 2 hastada ise çoklu yan etki saptandı. Tedavi sonrasında, kullanılan tedaviler arasında yan etki açısından istatistiksel olarak anlamlılık vardı ($p<0.05$). (Tablo-17).

Hastalar mevcut tedavileri sonrasında 6 ay süre ile relaps açısından sorgulandı. %1 pimekrolimus grubunda 1 adet relaps olgusu, %0.05 klobetasol propiyonat grubunda 1 adet relaps olgusu, kıyas grubunda 1 olguda her iki krem tedavisinde de relaps saptanırken, plasebo grubunda relaps olgusu saptanmadı. Tedaviler sonunda relaps açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu ($p>0.05$).

Hastalarda; atopi, klinik patern, hastalık süresi, tırnak tutulumu, aktivite varlığı gibi prognostik faktörlerin iyileşme yüzdesi ve skoru üzerine etkileri de değerlendirildi. Atopi varlığı saptanan hastalarda iyileşme yüzdesi %29.03 olarak saptanırken bu oran atopi olmayan hastalarda %43.83'tü. Atopinin iyileşme yüzdesi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tırnak tutulumu varlığının iyileşme yüzdesi üzerine etkisi değerlendirildiğinde; tırnak tutulumu olan hastalarda iyileşme yüzdesi %24.68 olarak bulunurken, tırnak tutulumu olmayanlarda bu oran %43.02 olarak bulundu. Tırnak tutulumunun iyileşme yüzdesi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Aktivite varlığının iyileşme yüzdesi üzerine olan etkisi de değerlendirildi. Aktivite saptanan hastalarda

iyileşme yüzdesi %48.38 olarak saptanırken, aktivite saptanmayan olgularda bu oran %37.13 olarak saptandı. Aktivite varlığının iyileşme yüzdesi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Özellikle gruplar ayrı değerlendirildiğinde, %1 pimekrolimus grubunda aktivite varlığında iyileşme yüzdesi %19.33 olarak saptanırken, bu oran aktivite olmayan hastalarda %11.67 olarak saptandı. Aktivitenin iyileşme yüzdesi üzerine etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlılık vardı ($p<0.05$). %0.05 klobetasol propiyonat grubunda aktivitenin iyileşme yüzdesi üzerine etkisi incelendiğinde, aktivite varlığı olan hastalarda iyileşme yüzdesi %14.63 olarak bulunurken, aktivite saptanmayan hastalarda iyileşme yüzdesi %15.82 olarak saptandı. Aktivitenin iyileşme yüzdesi üzerine etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). Hastalarda klinik paternin iyileşme yüzdesi üzerine etkisi de incelendi. Ofiyazik tip tutulumu olan hastalarda iyileşme yüzdesi %23.58 olarak saptanırken, patch tipi tutulumu olan hastalarda bu oran %32.41 olarak bulundu. Klinik paternin iyileşme yüzdesi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Hastalık süresinin iyileşme yüzdesi üzerine etkisi de incelendi. Hastalık süresi <3 ay olan olgularda iyileşme yüzdesi %27.27 olarak saptanırken, >2-5 yıl olan olgularda ise %13.38 olarak saptandı. Hastalık süresinin iyileşme yüzdesi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo-6. Alopecia areata hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin gruplara göre dağılımı

	%1 pimekrolimus grubu	%0.05 klobetasol propiyonat grubu	Plasebo grubu	p
N	30	30	20	
Cinsiyet (E/K)	18/12	17/13	14/6	>0.05
Yaş (yıl)	20.76±12.4	27.03±14.1	24.75±9.0	>0.05
Hastalık süresi (ay)	11.06±22.63	15.06±43.66	7.65±6.89	>0.05
Hastalık süre skoru	1.80±1.15	1.83±1.23	1.90±0.78	>0.05
Başlangıçtaki lezyonların tutulum yüzdesi	22.33±25.95	15.06±18.87	25.75±18.62	>0.05
Başlangıçtaki lezyonların tutulum skoru	1.50±0.86	1.26±0.73	1.70±0.65	>0.05
Başlangıçta aktivite pozitifliği	15	8	1	>0.05
Atopi varlığı	5	9	4	>0.05
Tırnak tutulumu	4	6	1	>0.05
İyileşme yüzdesi	53.73±44.49	47.00±44.80	35.50±40.53	>0.05
İyileşme skoru	3.63±2.07	3.33±2.20	2.75±1.88	>0.05

Tablo-7. Alopecia areatalı kıyaslama grubunun demografik ve klinik özellikleri

	%1 pimekrolimus grubu	%0.05 klobetasol propiyonat grubu	P
N	20	20	
Cinsiyet (E/K)	9/11	9/11	>0.05
Yaş (yıl)	18.50±10.23	18.50±10.23	>0.05
Hastalık süresi (ay)	10.05±11.04	10.05±11.04	>0.05
Hastalık süre skoru	2.10±0.96	2.10±0.96	>0.05
Başlangıçtaki lezyonların tutulum yüzdesi	12.35±9.91	11.90±10.08	>0.05
Başlangıçtaki lezyonların tutulum skoru	1.25±0.44	1.25±0.44	>0.05
Atopi varlığı	6	6	>0.05
Tırnak tutulumu	4	4	>0.05
İyileşme yüzdesi	48.25±41.14	61.75±39.31	>0.05
İyileşme skoru	3.40±1.98	4.05±1.84	>0.05

Tablo-8. Alopesia areata hastalarının klinik tutulum bölgelerinin gruplara göre dağılımı

	Saç	kaş	sakal	mikst	p
% 1 pimekrolimus grubu	24	1	0	5	>0.05
% 0.05 klobetasol propiyonat grubu	18	0	6	6	>0.05
Plasebo grubu	13	0	7	0	>0.05
Kıyas grubu	14	3	2	1	>0.05
Toplam	69	4	15	12	>0.05

Tablo-9. Alopesia areata hastalarının klinik patern özelliklerinin gruplara göre dağılımı

	Patch tipi	Ofiyazik tip	Mikst	Toplam	P
% 1 pimekrolimus grubu	15	5	10	30	>0.05
% 0.05 klobetasol propiyonat grubu	17	5	8	30	>0.05
Plasebo grubu	15	3	2	20	>0.05
Kıyas grubu	9	1	10	20	>0.05
Toplam	56	14	30	100	>0.05

Tablo-10. Alopesia areata hastalarının aldıkları önceki tedavilerin gruplara göre dağılımı

	Topikal kortikosteroid	Antralin	Alternatif Tedavi	Tedavi almayan	Çoklu tedavi	Toplam	P
%1 pimekrolimus grubu	11	0	1	14	4	30	>0.05
%0.05 klobetasol propiyonat grubu	4	3	1	19	3	30	>0.05
Plasebo grubu	2	1	2	12	3	20	>0.05
Kıyas grubu	8	2	2	3	5	20	>0.05
Toplam	25	6	6	48	15	100	

Tablo-11. Alopesia areata hastalarının 4. haftada gruplara göre tedavi cevaplarının dağılımı

	Cevap yok veya daha kötüleşme	Vellus tipi kıllar	Mikst	Toplam	p
%1 pimekrolimus grubu	14	15	1	30	>0.05
%0.05 klobetasol propiyonat grubu	13	14	3	30	>0.05
Plasebo grubu	11	9		20	>0.05
Toplam	38	38	4	80	>0.05

Tablo-12. Alopesia areatalı kıyaslama grubunun 4. haftada tedavi cevaplarının dağılımı

	Cevap yok veya daha kötüleşme	Vellus tipi kıllar	Mikst	Toplam	P
%1 pimekrolimus grubu	5	15		20	<0.05
%0.05 klobetasol propiyonat grubu	3	5	12	20	<0.05
Toplam	8	20	12	40	<0.05

Tablo-13. Alopesia areata hastalarının 8. haftada gruplara göre tedavi cevaplarının dağılımı

	Cevap yok veya daha kötüleşme	Vellus tipi kıllar	Terminal non pigmente kıllar	Terminal pigmente kıllar	Mikst	Toplam	p
%1 pimekrolimus grubu	7	6	1	5	11	30	>0.05
%0.05 klobetasol propiyonat grubu	12	1	4	5	8	30	>0.05
Plasebo grubu	6	5	1	1	7	20	>0.05
Toplam	25	12	6	11	26	80	>0.05

Tablo-14. Alopesia areatalı kıyaslama grubunun 8. haftada tedavi cevaplarının dağılımı

	Cevap yok veya daha kötüleşme	Vellus tipi kıllar	Terminal non pigmente kıllar	Terminal pigmente kıllar	Mikst	Toplam	P
%1 pimekrolimus grubu	3	5	0	0	12	20	<0.05
%0.05 klobetasol propiyonat grubu	2	2	1	10	5	20	<0.05
Toplam	5	7	1	10	17	40	<0.05

Tablo-15. Alopesia areata hastalarının 12. haftada gruplara göre tedavi cevaplarının dağılımı

	Cevap yok veya daha kötüleşme	Vellus tipi kıllar	Terminal non pigmente kıllar	Terminal pigmente kıllar	Mikst	Toplam	p
%1 pimekrolimus grubu	7	2	1	16	4	30	>0.05
%0.05 klobetasol propiyonat grubu	12		3	12	3	30	>0.05
Plasebo grubu	5	3		6	6	20	>0.05
Toplam	24	5	4	34	13	80	>0.05

Tablo-16. Alopesia areatalı kıyaslama grubunun 12. haftada tedavi cevaplarının dağılımı

	Cevap yok veya daha kötüleşme	Vellus tipi kıllar	Terminal nonpigmente kıllar	Terminal pigmente kıllar	Mikst	Toplam	P
%1 pimekrolimus grubu	3	3	1	8	5	20	>0.05
%0.05 klobetasol propiyonat grubu	2	2	1	12	3	20	>0.05
Toplam	5	5	2	20	8	40	>0.05

Tablo-17. Alopesia areata hastalarında gözlenen yan etkilerin gruplara göre dağılımı

	YAN ETKİ				P	
	Folikülit	Eritem-yanma	Telenji-ektazi	Mikst		
%1 pimekrolimus grubu		2			28	>0.05
%0.05 klobetasol propiyonat grubu	1		1		28	>0.05
Plasebo grubu	1				19	>0.05
Kıyas elidel grubu		3			17	<0.05
Kıyas dermovate grubu	7		3	2	8	<0.05



Şekil-3. %1 pimekrolimus tedavisi öncesi kaş bölgesindeki AA lezyonu.



Şekil-4. %1 pimekrolimus tedavisi sonrası kaş bölgesindeki iyileşme.



Şekil-5. %1 pimekrolimus tedavisi öncesi ofiyazik tipteki AA lezyonu.



Şekil-6. %1 pimekrolimus tedavisi sonrası iyileşme.



Şekil-7. %1 pimekrolimus tedavisi öncesi retiküler tipteki AA lezyonları.



Şekil-8. %1 pimekrolimus tedavisi sonrası iyileşme.



Şekil-9. %1 pimekrolimus tedavisi öncesi retiküler tipteki AA lezyonları.



Şekil-10. %1 pimekrolimus tedavisi sonrası iyileşme.



Şekil-11. %0.05 klobetasol propiyonat tedavisi öncesi AA lezyonları.



Şekil-12. %0.05 klobetasol propiyonat tedavisi sonrası iyileşme.

4. TARTIŞMA

Alopesi areata; sık görülen, lokalize saç, sakal, bıyık, kaş, kirpik ve bazen de göğüste, sırtta ve ekstremitelerde nonsikatrisyel kıl dökülmeleri ile karakterize oval veya yuvarlak bir veya birkaç adet yama ile seyreden bir hastalıktır. Kıl folliküllerine yönelen T-lenfositlerle ilişkili organa özgü bir otoimmün hastalık olarak düşünülmektedir. Çevresel faktörlerin ve genetik predispozisyonun hastalığı başlattığı şeklinde görüşler olmasına rağmen etyopatogenez hala bilinmemektedir (2-5).

Günümüzde AA tedavisinde çok sayıda sistemik ve topikal tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi yöntemleri, sadece hastalığı kontrol ederek palyatif etki göstermektedir. Tüm lokal tedaviler, tedavi alanına etki ederler, ancak hastalığın yayılmasını engelleyemezler. Ayrıca AA'nın kronik yapısından dolayı tedavi ajanlarının uzun süreli kullanılma ihtiyacı vardır. Saçlı deri tutulumu %40'dan az olan plak tipi AA, genellikle sınırlıdır ve olguların büyük çoğunluğunda tedavi ile veya tedavisiz saçların gelmesi beklenebilir (64).

Kortikosteroidler, AA tedavisinde yaygın olarak kullanılan tedavi ajanlarındandır. Topikal, intralezyonel veya sistemik olarak kullanılabilir. Tüm tedavi şekillerinde kortikosteroidlerin immünsüpresif etkisinden faydalanılmaktadır.

Topikal kortikosteroidlerin AA tedavisindeki kullanımları halen tartışılmaktadır. Pek çok yazar topikal kortikosteroid tedavisinin tek başına etkili olmadığını ve plaseboya bir üstünlük göstermediğini düşünmektedir.

Charuwichitratana ve ark.(68) 2000 yılında patch AA'lı 70 hastada %0.25 desoksümetazon krem kullanmışlardır. Yaptıkları bu randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, patch AA'lı 70 hastada 12 hafta süre ile, günde iki kez %0.25'lik desoksümetazon krem uygulamış, ancak tam iyileşme sağlamada plaseboya üstünlüğünü saptamamışlardır. Mancuso ve ark.(114) tarafından 2003 yılında yapılan bir çalışmada betametazon valereat köpük ve betametazon dipropiyonat losyon tedavileri karşılaştırılmış; 31 hastada betametazon valereat köpük tedavisi uygulanmış ve 20 haftalık tedavi sonrası 19 hastada (%61) kabul edilebilir iyileşme (%45-80 iyileşme) saptanmıştır. 30 hastada ise betametazon

dipropiyonat krem tedavisi sonrası 8 hastada (%27) kabul edilebilir iyileşme saptanmıştır. Tedavilerdeki başarı oranı farkını daha çok ilaçlar arasındaki potens farkından ileri geldiği şeklinde yorumlamışlar. Bunu destekler şekilde; betametazon valereat, klas 4 potent bir kortikosteroid iken betametazon dipropiyonat klas 3 potent bir kortikosteroiddir. Ayrıca köpük formun etkinlik üzerine katkı sağladığı düşünülmektedir. Uygulama sırasında köpük formun saçlı deriye temas ettiğinde vücut ısısı ile eriyip etkinleştiğini ve rezidü bırakmadan saçlı deriden tamamen emildiğini saptamışlardır. Hastaların köpük formdaki ilacı kullanırken tedaviyi daha iyi tolere edebildiğini de gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada, 3 olguda yan etki olarak follikülit saptamışlar ancak follikülitin şiddeti tedavinin sonlandırılmasına neden olmamıştır. Klobetasol propiyonat, süper potent bir kortikosteroid olup çeşitli dermatozlarda kullanılmaktadır (115). Tosti ve ark.(116) tarafından 2006 yılında 34 hasta ile yapılan randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada; %0.05 klobetasol propiyonat köpük tedavisi, AA'lı hastalarda kullanılmıştır. Tedavi, 12 hafta boyunca plasebo kontrollü olarak sürdürülmüştür. Hastalar saçlı derilerinin bir tarafına etken maddeyi, diğer tarafına ise plasebo tedavisini uygulamışlar. Tedavide 12. hafta sonunda 34 hastanın 7'sinde (%20.5), %50 ve üzeri iyileşme gözlenirken, plasebo tedavisi yapılan tarafta 34 hastanın 1'inde (%2.9) kabul edilebilir sonuç elde edilmiştir. Hastaların %6'sında yan etki olarak follikülit saptanmıştır. Köpük formun tedavinin tolere edilebilmesi adına daha iyi olduğu ve yan etki olasılığının krem ve pomat formlarına göre çok daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada Tosti ve ark.(117) AA'da %0.05 klobetasol propiyonat pomat ile okluzif tedavi sonrası follikülit oranının %39 oranında olduğunu bildirmiştir.

Alopesi totalis ve AÜ kliniği, hastalığın prognozunu etkileyen faktörler olup tedaviye direnç gösteren durumlardır (1,2,39). AT ve AU'li hastalarda da topikal kortikosteroid tedavileri denenmiştir. Leyden ve ark.(118) AT/AU olgularında topikal steroidin tedavide yerinin olmadığını belirtirken, Tosti ve ark.(117) 2003 yılında 19 AT ve 9 AU hastası ile yaptıkları bir çalışmada %0.05 klobetazol propiyonat pomat tedavisini okluzif olarak kullanmışlar. Hastalar daha önce topikal immünoterapi kullanıp fayda görmeyen hastalardan seçilmiştir. 28 haftalık tedavi boyunca hastalar saçlı derilerinin bir tarafına etken pomadı kullanırken diğer tarafı tedavisiz bırakmıştır. Tedavi sonucunda 28 hastanın 5'inde (%17.5) kabul edilebilir

sonuç elde edilmiştir. Ancak 5 hastanın 3'ünde kısa süre içinde relaps gözlenmiştir. Hastaların saçlı derilerinde etken maddenin kullanıldığı tarafta saç çıkışı olurken diğer tarafta saç çıkışı olmamıştır. Bu durum ilacın lokal etkili olduğunu ve sistemik bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Ayrıca saçlı derinin bir tarafı tedavisiz bırakıldığı için spontan iyileşme olup olmadığı da anlaşılmıştır. Bir başka çalışmada ise Pascher ve ark.(119) AT'li 9 hastada tedavide okluzif olarak %0.02 fluosinolon asetonoid krem kullanmışlar. Hastaların 6'sında (%66.6) tedaviye kabul edilebilir cevap almışlar. Yaşı 11'in altında olan olgularda %100 kabul edilebilir başarı, 11-16 yaş arası olgularda %50 oranında başarı, erişkin olgularda ise %33 oranında başarı elde edilmiştir. Yaş ilerledikçe tedaviye yanıtın kötüleştiği gösterilmiştir.

Biz de çalışmamızda süperpotent bir topikal kortikosteroid olan %0.05 klobetasol propiyonat tedavisini kullandık. Tedavinin 12. haftasında, %0.05 klobetasol propiyonat krem kullanan hastaların %47'sinde kabul edilebilir (>%50 iyileşme) oranda iyileşme saptadık. Plasebo tedavisi kullanan hastalarda ise bu oranı %35 olarak saptadık. Elde ettiğimiz sonuçlarda, %0.05 klobetasol propiyonat tedavisinin plasebo tedavisine göre daha etkili olduğunu saptadık ($p<0.05$). Özellikle erken dönem sonuçlarda plasebo tedavisine göre açık bir cevap farkı saptadık. Yeniden kıl oluşumu, vellüs tipi kılların terminal kıla dönüşümü ve terminal kılların pigmentasyonu, %0.05 klobetasol propiyonat kullanan hastalarda daha hızlı gerçekleşti. Yan etki açısından hastaları değerlendirdiğimizde %0.05 klobetasol propiyonat tedavisi ile plasebo tedavisi arasında bir fark saptamadık. Tedavi sonucunda, %50 ve üzeri tedavi başarısı sağlanan hastaları relaps açısından 24 hafta süre ile takip ettik. %0.05 klobetasol propiyonat tedavisi kullanan hastalarda %7.1 oranında relaps saptadık. Plasebo tedavisi alan hastalarda relaps olgusu saptamadık.

Pimekrolimus, antiinflamatuvar bir askomisin makrolaktam türevidir ve T hücreleriyle mast hücrelerindeki pro-inflamatuvar sitokinlerin ve medyatörlerin yapımının ve salıverilmesinin selektif bir inhibitörüdür (120). Pimekrolimus, yüksek bir affinite ile makrofilin 12'ye bağlanır ve kalsiyum bağımlı fosfataz kalsinörünü inhibe eder. Sonuç olarak erken sitokinlerin transkripsiyonunu engelleyerek T hücre aktivasyonunu önler. Pimekrolimus ayrıca interlökin-2 (İL-2), İL-4, İL-10 ve interferon gama sentezini inhibe eder. Pimekrolimusun keratinosit, fibroblast ve

endotel üzerine etkisi yoktur. (121,122). Bu nedenle kortikosteroidlerden farklı olarak, ciltte atrofi ve telenjektazi gibi yan etkiler yapmaz.

Pimekrolimus krem günümüzde pek çok dermatolojik hastalıkta kullanılmaktadır. Özellikle atopik dermatit tedavisinde onay almış bir ürün olup tedavide kullanılmaktadır. Atopik dermatit dışında; seboreik dermatit (123), vitiligo (124), perioral dermatit (125), kutanöz lupus eritematozus (126), alopesi areata (127) gibi çeşitli dermatolojik hastalıklarda kullanımı üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Pimekrolimusun topikal kullanımının hem yetişkinlerde hem de çocuklarda son derece güvenli olduğu bilinmektedir. İlaç, uygulandığı bölgede hafif veya orta şiddette ağrı ve yanma hissine neden olabilir. Bu yan etkiler geçici olup tedavinin ilk günlerinde oluşur. Tedaviye devam edildiği takdirde sıklıkla üç gün içerisinde düzelme gözlenir (122). Topikal kortikosteroidlerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda pimekrolimusun ciltte atrofi yapmadığı bildirilmiştir (128). Topikal uygulanan pimekrolimusun sistemik emiliminin çok düşük dozlarda olduğu ve sistemik yan etkiye neden olmadığı bildirilmektedir (129).

Pimekrolimus, immün sistem üzerine yaptığı etkilerinden dolayı otoimmün kökenli bir hastalık olan AA tedavisinde etkinliği açısından denenmektedir. Literatürde AA tedavisinde pimekrolimus kullanımı ve etkinliği ile ilgili yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Rigopoulos ve ark.(127), 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada pimekrolimusun AA tedavisindeki etkinliğini araştırmıştır. Çalışmaya AA plaklarının saçlı derideki oranı %10-25 arasında değişen 15 hasta alınmıştır. Hastalık süresi 2 yılı aşan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Aynı zamanda sistemik tedavi kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların alopesik plaklarından birine %1 pimekrolimus krem sürülürken diğer bir plağa plasebo olarak pantenol krem kullanılmıştır. Tedavi süresi 24 hafta olarak belirlenmiş ve hastalar mevcut tedavilerini günde 2 kez olmak kaydı ile kullanmıştır. Çalışmayı 12 hasta tamamlamıştır. Hastalardan biri tedavi bölgesinde yanma şikayeti nedeni ile, ikisi ise kontrollere gelmeyerek çalışmadan ayrılmıştır. Yalnız 2 hastada kabul edilebilir sonuç elde edilmiştir. Bu çalışmada; %1 pimekrolimus kremin, plasebo tedavisine bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların daha önce kullandığı tedavilere de kötü yanıt verdiği ve bu durumun elde edilen sonuca etkisinin olduğu belirtilmiştir.

Biz de çalışmamızda 30 adet AA hastasında 12 hafta süre ile %1 pimekrolimus krem tedavisi kullandık. 12 haftalık tedavi takibi sonucunda, %53.7 oranında kabul edilebilir (>%50 iyileşme) düzeyde kıl çıkışı saptadık. Çalışmamızın sonucunda, mevcut literatürdeki verilerin aksine %1 pimekrolimus krem tedavisini etkili bulduk. İyileşme yüzdesi açısından elde edilen sonuç, %0.05 klobetasol propiyonat ve plasebo tedavilerine göre daha iyiydi. Hastaların 12 haftalık takiplerinde %1 pimekrolimus tedavisinin ancak 8. hafta sonunda netice verdiğini gördük. Yeni kıl gelişimi sürelerine bakıldığında %0.05 klobetasol propiyonat tedavisinin daha hızlı etki gösterdiğini saptadık. %1 pimekrolimus tedavisinde, kıl gelişiminin geç olduğunu fakat gelen terminal kılların çabuk pigmente olduğunu saptadık. Kozmetik sonuç beklentisi olan hastalar için bu durumun bir avantaj olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca AA'lı hastalarda alopesik plaklarda aktivite varlığında %1 pimekrolimus krem tedavisinin daha etkili olduğunu saptadık. Aktif plaklarda T lenfosit baskınlığı ve aktivitesinin varlığı, buna karşın %1 pimekrolimus tedavisinin bu durumu baskılayarak etki gösterdiğini düşünüyoruz. Özellikle retiküler tarzda dökülmesi olan aktif plaklarda %1 pimekrolimus krem tedavisi ile iyi sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz. Tedavinin sonunda, yan etki açısından hastaları değerlendirdik. Eritem ve yanma bulgusu saptadık. Follikülit, telenjiyektazi veya atrofi gibi yan etkilere rastlamadık. Tedavi sonucunda %50 ve üzerinde başarı sağlanan hastaları 24 hafta süre ile relaps açısından takip ettik. Sonuç olarak %5.8 oranında relaps saptadık.

Alopesi areata, kişiye özgü bir otoimmün hastalıktır. Bu nedenle aynı hastada farklı tedavilerin etkilerini karşılaştırmak daha anlamlı olmaktadır. Çalışmamızda, 20 hastaya saçlı deriyi iki eşit parçaya bölerek karşılaştırma açısından bir taraftaki lezyonlara %1 pimekrolimus tedavisi, diğer taraftaki lezyonlara ise %0.05 klobetasol propiyonat tedavisi başladık.

Kıyaslama grubunda tedavi sonunda %1 pimekrolimus grubunda lezyonlarda kabul edilebilir (>%50 iyileşme) iyileşme yüzdesini, %48.25 olarak bulurken, bu oranı %0.05 klobetasol propiyonat grubunda %61.75 olarak bulduk. Tek başına %1 pimekrolimus grubunda görülen iyileşme yüzdesi (%53.7) ile kıyas grubundaki %1 pimekrolimus tarafındaki iyileşme yüzdesi (%48.25) arasında fazla bir fark saptanmaz iken, tek başına %0.05 klobetasol propiyonat grubundaki iyileşme yüzdesi

(%47) ile kıyas grubundaki %0.05 klobetasol propiyonat tarafındaki iyileşme yüzdesi (%61.75) arasında belirgin bir fark saptadık. Mevcut farkın, AA'nın kişiye özgü bir hastalık olması ve günümüzde kullanılan tedavi seçeneklerine çok farklı oranlarda kişisel cevap verebiliyor olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Tedavilerin haftalara göre kıyaslanması ile, %0.05 klobetasol propiyonat tedavisinin çok daha hızlı etki ettiğini ve ilk kontrolde mikst tip kıl çıkışını sağladığını, buna karşın %1 pimekrolimus tedavisinin daha geç etki ettiğini, terminal kıl çıkışının ancak 8. haftadan sonra ortaya çıktığını saptadık. Ancak %1 pimekrolimus tedavisinde çıkan terminal kılların neredeyse tamamının pigmentli kıl olduğunu saptadık. Tedavi sonucunda yan etki varlığını incelediğimizde %0.05 klobetasol propiyonat kullanılan tarafta follikülit, telenjiektazi gibi yan etkiler saptadık. Buna karşın %1 pimekrolimus kullanılan tarafta eritem ve yanma bulgusu saptadık. Çalışma sonucunda %50 ve üzerinde iyileşme görülen hastaları 24 hafta süre ile relaps açısından takip ettik. Tedavide %1 pimekrolimus kullanılan plaklarda %9.09 oranında relaps saptarken, %0.05 klobetasol propiyonat kullanılan plaklarda relaps oranını %7.69 olarak saptadık.

Çalışmamız sonucunda, %1 pimekrolimus kremin AA tedavisinde etkili olduğunu saptadık. Özellikle retiküler tarzda saç dökülmesi olan hastalarda, aktivitenin yoğun bir şekilde pozitif olduğu plaklarda %1 pimekrolimus krem tedavisinin çok etkili olduğunu düşünmekteyiz. Progresif bir seyir gösteren bu tür plaklarda %0.05 klobetasol propiyonat tedavisine göre daha etkili olan %1 pimekrolimus kremin hastalığın kontrol altına alınıp kür sağlanması noktasındaki başarısını hastalığın tedavisi adına önemli görmekteyiz. %1 pimekrolimus tedavisi ile yeni çıkan kılların pigmentasyonunun daha hızlı olmasının kozmetik sonuç beklentisi yüksek olan hasta grubu için bir avantaj olduğunu düşünmekteyiz. Topikal steroid tedavisinin çok erken dönemde etki gösterdiğini saptadık. Ancak, topikal steroidlerin uzun süreli kullanımlarında ortaya çıkabilen atrofi, telenjiektazi, follikülit gibi yan etkilerin, %1 pimekrolimus krem tedavisinde ortaya çıkmamasını, uzun dönem tedavi gerekebileen AA açısından bir avantaj olarak değerlendirmekteyiz. Bundan dolayı özellikle AA plakları aktif olan hastaların tedavisinde %1 pimekrolimus krem tedavisinin önemli bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak aktivite saptanan alopesik plakların tedavisinde topikal steroid ile

pimekrolimus krem tedavilerinin kombine ve dönüşümlü başlanıp, 8 haftanın sonunda tek başına pimekrolimus krem tedavisine devam edilmesinin daha güvenilir ve kozmetik açıdan daha hızlı sonuç alma adına etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549- 566.
2. Dawber RPR, Berker de D. Disorders of hair. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (editors). *Rook's Textbook of Dermatology*, 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1998; 2869-2973.
3. Olsen EA. Hair disorders. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th ed. NewYork: McGraw-Hill, 1999; 729-751.
4. Odom RB, James WD, Berger TG (editors). *Andrews' Diseases of the Skin*. 9th ed, Philadelphia: WB Saunders, 2000; 943-990.
5. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Winkelmann RK (editors). *Diseases of the hair. Dermatology*. 4th ed, Berlin: Springer Verlag, 2000; 1099-1140.
6. Paus R, Peker S. Biology of hair and nails. *Dermatology*. London: Mosby; 2004; 1007-1032.
7. Lavker RM, Bertolino AP, Freedberg IM, Sun TT. Biology of hair follicles. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th ed. NewYork: McGraw-Hill, 1999; 230-238.
8. Ukşal Ü. Normal saçın yapısı ve bakımı. *Kozmetoloji* 2004; 5:41-46.
9. Habif TP (editor). *Hair diseases. Clinacal Dermatology*. 3th ed, St. Louis: Mosby-Year Book. 1996: 739-757.
10. Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: past perceptions. *Int J Dermatol* 2002; 41: 189-190.
11. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 628-633.
12. Bolduc C, Lui H, Shapiro J. Alopecia areata. *Medicine Dermatology Journal* serial online 2005.
13. Nanda A, Al-Fouzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 482-485.
14. Sharma VK, Kumar B, Dawn G. A clinical study of childhood alopecia areata in Chandigarh, India. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 372-377.

15. Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in northern India. *Int J Dermatol* 1996; 35: 22–27.
16. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata: an evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol* 1963; 88: 106–113.
17. Van der Steen P, Traupe H, Happel R. The genetic risk for alopecia areata in first-degree relatives of severely affected patients. An estimate. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 373-375.
18. McDonagh AJG, Messenger AG. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1998; 14: 661-670.
19. Green J, Sinclair RD. Genetics of alopecia areata. *Austral J Dermatol* 2000; 41: 213-218.
20. Colombe BW, Price VH, Khoury EL. HLA class II antigen association help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995; 31: 186-189.
21. De Andrade M, Jackow CM, Dahm N, Hordinsky M, Duvic M. Alopecia areata in families: association with the HLA locus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 220-223.
22. Kalish RS, Gilhar A. The immunology of alopecia areata and potential application to novel therapies. *Dermatol Therapy* 2001; 14: 322-328.
23. Nanda A, Alsaleh QA, Al-Hasawi F, Al-Muzairai I. Thyroid function, autoantibodies, and HLA tissue typing in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 486-491.
24. Utaş S, Patiroğlu T, Özcan H. Alopesi areatalı hastalarda HLA class I ve class II antijenleri. *Türkderm* 1997; 31: 120-123.
25. Kavak A, Baykal C, Özarmağan G, Akar U. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2000; 39: 589-592.
26. McDonagh AJG, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Dermatol* 2002; 27: 405-409.
27. Tobin DJ, Hann SK, Song MS, Bystryjn JC. Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol* 1997; 133: 57-61.
28. Tobin DJ, Bystryjn JC. Immunity to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 13-14.

29. Hordinsky MK. Alopecia areata: pathophysiology and latest developments. *J Cutan Med Surg* 1999; 3: 28-34.
30. Kern F, Hoffmann WJ, Hambrick GW, Blizzard RM. Alopecia areata: Immunologic studies and treatment with prednisone. *Arch Dermatol* 1973; 107: 407-412.
31. Lewinsky A, Dyla B, Sewerynek E, Melen GZ. Abnormalities in structure and function of the thyroid gland in patients with alopecia areata. *J Am Acad Derm* 1990; 23: 768-769.
32. Gilhar A, Shalaginov R, Assy B, Serafimovich S, Kalish RS. Alopecia areata is a T-lymphocyte mediated autoimmune disease: lesional human T-lymphocytes transfer alopecia areata to human skin grafts on SCID mice. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 207-210.
33. Hoffmann R. The potential role of cytokines and T cells in alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 235-238.
34. Liakopoulou M, Alifiraki T, Katideniou A, Kakourou T, Tselalidou E, Tsiantis J, et al. Children with alopecia areata: psychiatric symptomatology and life events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 678-684.
35. Çalıkoğlu E, Alpay FB. Pruri universalis, alopesi areata, psoriasis vulgaris ve kronik ürtikerde Beck depresyon, durumluluk ve sürekli kaygı envanterlerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 2000; 10: 229-232.
36. Anderson I. Alopecia areata: a clinical study. *Br Med J* 1950; 2: 1250-1252.
37. Hernandez M J G, Doblado S R, Pichardo A R: Alopecia areata, stres and psychiatric disorders: a review. *J Dermatol* 1999; 26: 625-632.
38. Van der Steen P, Boezeman J, Duller P. Can alopecia areata be triggered by emotional stress? *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 279-280.
39. Hordinsky MK. Clinical presentations of alopecia areata. *Dermatol therapy* 2001; 14: 291-296.
40. Daly TJ. Alopecia areata has low plasma levels of the vasodilator/immunomodulator calcitonin gene-related peptide. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1163-1164.
41. Tobin DJ, Fenton DA, Kendall MD. Ultrastructural observations on the hair bulb melanocytes and melanosomes in acute alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 803-807.

42. Olsen E, Hordinsky MK, McDonald-Hull S, Price V, Roberts J, Shapiro J, Stenn K. Alopecia areata investigational assessment guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 242-246.
43. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999; 38: 19-24.
44. De Waard-van der Spek FB, Oranje AP, De Raeymaecker DM, Peereboom-Wynia JD. Juvenile versus maturity onset alopecia areata – a comparative retrospective clinical study. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 429–433.
45. Mitchell AJ, Krull EA. Alopecia areata: pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 763–775.
46. Price VH, Colombe BW. Heritable factors distinguish two types of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996; 14: 678–689.
47. Penders AJM. Alopecia areata and atopy. *Dermatologica* 1968; 136: 395–399.
48. Young E, Bruns HM, Berrens L. Alopecia areata and atopy. *Dermatologica* 1978; 156: 306–308.
49. Berker D, Baran D. *RPR Handbook of Diseases of the Nails and Their Management*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2004.
50. Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica* 1965; 131: 421-445.
51. Papadopoulos AJ, Schwartz RA, Janniger CK. Alopecia areata. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1(2): 101-105.
52. Shellow WV, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol* 1992; 31(3): 186-189.
53. Bozdağ KE, Güven F, Karaman A. Yirmi turnak distrofisine eşlik eden alopesia areata olgusu. *Türkderm* 1999; 33: 179-181.
54. Cline DJ. Changes in hair color. *Dermatol Clin* 1988; 6: 295–303.
55. Ghersetich I, Campanile G, Loti T. Alopecia areata: immunohistochemistry and ultrastructure of infiltrate and identification of adhesion molecule receptors. *Int J Dermatol* 1996; 35: 28–33.
56. Todes-Taylor N, Turner R, Wood S. T cell subpopulations in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 216–223.

57. Whiting DA. The histopathology of alopecia areata in vertical and horizontal sections. *Dermatol Therapy* 2001; 14: 297-305.
58. Lever W F, Schaumburg Lever G. *Histopathology of the skin*. Lippincott Company, 1983; 202-203.
59. Elston DM, McCollough ML, Bergfeld WF, Liranzo MO, Heibel M. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37: 101-106.
60. McDonagh AJG, Snowden JA, Stierle C. HLA and ICAM-1 expression in alopecia areata in vivo and in vitro: the role of cytokines. *Br J Dermatol* 1993; 129: 250-256.
61. Igarashi R, Moroashi M, Takeuchi S. Immunofluorescence studies on complement components in the hair follicles of normal scalp and of scalp affected by alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1981; 61: 131-135.
62. Hull SPM, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149: 692-699.
63. Aktaş E, Aykol D. Alopesi areatada tedavi yaklaşımları. *Türkderm* 2004; 39: 20-27.
64. Bolduc C, Shapiro J. The treatment of alopecia areata. *Dermatologic Therapy* 2001; 14: 306-316.
65. Ferrando J, Moreno-Arias GA. Multi-injection plate for intralesional corticosteroid treatment of patchy alopecia areata. *Dermatol Surg* 2000; 26: 690-691.
66. Niedner R, Schötf E. Kortizon Tedavisi. Kaiser H, Kley K (editors). *Deri hastalıkları*. 9th ed, 1.türkçe baskı. Stuttgart,Georg Thieme Verlag: 1976; 346-385.
67. Downs AMR, Lear JT, Kennedy CTC. Anaphylaxis to intradermal triamcinolone acetonide. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1163-1164.
68. Charuwichitratana S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1276-1277.
69. Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl J Med* 1999; 341: 964-973.
70. Meidan VM, Touitou E. Treatments for androgenetic alopecia and alopecia areata current options and future prospects. *Drugs* 2001; 61 (1); 53-69

71. Garcia-Hernandez MJ, Munoz MA, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Zinc aspartate, biotin and clobetasole propionate in the treatment of alopecia areata in childhood. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 10: 126.
72. Alabdulkareem AS, Abahussein A A, Okoro A. Severe alopecia areata treated with systemic corticosteroids. *Int J Dermatol* 1998, 37, 622-624.
73. Sharma VK. Pulse administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. *Int J Dermatol* 1996; 35: 133-136.
74. 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.
75. Sharma VK, Muralidhar S. Treatment of widespread alopecia areata in young patients with monthly oral corticosteroid pulse. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 313.
76. Seiter S, Uğurel S, Tilgen W, Reinhold U: High-dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata. *Dermatology* 2001; 202: 230-234.
77. Fiedler VC, Alaiti S. Treatment of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996; 14: 733-737.
78. Rokhsar CK, Shupack J L, Vafai J J, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 751-761.
79. Cotellesa C, Peris K, Caracciolo E, Mordenti C, Chimenti S. The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 73-76.
80. Wiseman MC, Shapiro J. Therapeutic approach to alopecia. *J Cutan Med Surg* 1999; 3: 31-35.
81. Mitchell AJ, Balk MR. Alopecia areata. *Dermatol Clin* 1987; 5: 553-562.
82. Utaş S, Öztürk F, Ünver Ü, Patıroğlu TE, Aktaş E. Alopesi areatada PUVA tedavisinin Langerhans hücrelerine etkisi. *Türk J Dermatopathol* 1995: 1-2: 45-49.
83. Denli YG, Memişoğlu HR, Acar NA: Alopesi areatada PUVA tedavisinin etkinliği. XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı 1996; 149-154.
84. Behrens-Williams SC, Leiter U, Schiener R, Weidman M, Peter RU, Kerscher M. The PUVA turban as a new option applying a dilute psoralen

- solution selectively to the scalp of patients of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001; 449: 248-252.
85. Şahin S, Yakın B, Karaduman A: PUVA treatment for alopecia areata. Experience in a Turkish Population. *Dermatology* 1998; 197: 245-247.
86. Taylor CR, Hawk JL. PUVA treatment of alopecia areata, partialis, totalis and universalis. 10 years's experience at St John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol* 1995; 133(6): 914-985.
87. Whitmont KJ, Cooper AJ. PUVA treatment of alopecia areata totalis and universalis: a retrospective study. *Australas J Dermatol* 2003 44(2): 106-109.
88. Denli YG, Yücel A. PUVA ile kombine tedaviler. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 2002; 12: 88-93.
89. Baz K. PUVA endikasyonları. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 2002; 12: 94-100.
90. Ünver Ü, Aktaş E, Utaş S, Baygın A. Alopecia totalis ve universaliste kombine tedaviler. XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı. Doğruyol Ofset Matbaacılık İzmir. 1996: 162-163.
91. Oğuz O, Serdaroğlu S, Kutlubay Z, Küçükoğlu S. Alopesi areatada siklosporinin yeri: ne zaman ve nasıl? *Türkderm* 2000; 34: 41-44.
92. Zeren İ, Özkaya N, Tabakçı Ö: Alopesi areata tedavisinde intralezyonel siklosporin A. *Türkderm* 1996; 30: 126-128.
93. Gupta AK, Ellis CN, Cooper KO. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 242-250.
94. Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and low dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 114-117.
95. Ellis CN, Brown M F, Voorhees J J. Sulfasalazine for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 541-544.
96. Magee KL, Hsu SM, Tucker SB. Trial of intralesional interferon alfa in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1990; 126: 760-762.
97. McElwee KJ, Rushton DH, Trachy R, Oliver RF. Topical FK506: a potent immunotherapy for alopecia areata? Studies using the Dundee experimental bald rat model. *Br J Dermatol* 1997; 137: 491-497.

98. Thiers BH: Topical tacrolimus; treatment failure in a patient with alopecia areata. Arch Dermatol 2000; 136: 124.
99. Ruzicka T, Assmann T, Honey B. Tacrolimus, the drug for the turn of the millenium? Arch Dermatol 1999; 135: 574-580.
100. Baar HM, Vleuten CJ, Kerkhof PC. Dapsone versus topical immunotherapy in alopecia areata. Br J Dermatol 1995; 133 (2): 270-274.
101. Benardo O, Tang L, Lui H, Shapiro J. Topical nitrogen mustard in the treatment of alopecia areata; a bilateral comparison study. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 291-294.
102. Skinner RB: Imiquimod. Dermatol Clin 2003; 21 (2): 291-300.
103. Namazi MR: The potential efficacy of thalidomide in the treatment of recalcitrant alopecia areata. Med Hypotheses 2003; 60 (4): 513-514.
104. Hay IC, Jamieson M, Ormenod A: Randomised trial of aromatherapy. Arch Dermatol 1998; 134: 1349-1352.
105. Akyol A, Alpsoy E, Yılmaz E, Başaran E. Alopesi areatada kriyoterapi ile elde edilen sonuçlar. XII. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu Serbest Bildiriler Kitabı, 1995; 123-129.
106. Lei Y, Nie Y, Zhang J, Liao D, Li H. Effect of superficial hypothermic cryotherapy with liquid nitrogen on alopecia areata. Arch Dermatol 1991; 127: 1851-1852.
107. Marufi M: Akupunktur ile lokal alopesi areata tedavisi. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı, 1982; 381-383.
108. Kamada N, Hatamochi A, Shinkai H. Alopecia areata asociated with myastenia gravis and tymoma. J Dermatol 1997; 24: 769-772.
109. Cipriani R, Perini G, Rampinelli S. Paroxetine in Alopecia areata. Int J Dermatol 2001, 40: 600-601.
110. Ruiz–Doblado S, Hernandez MJC, Rodrigues-Pichardo A. Selective seratonin re-uptake inhibitors and alopecia areata. Int J Dermatol 1998; 38: 796-800.
111. Von der Velden EM, Drost BHIM, Ijesselmuiden OE, Baruchin AM, Hulsebosch HJ. Dermatology as a new treatment for alopecia areata of the eyebows . Int J Dermatol 1998; 37: 617-621.
112. Utaş S, Baştürk M, Eşel E, Soyuer Ü. Mental disorders in patients with alopecia. Turkderm 1994; 28; 129-132.

- 113.Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. National Alopecia Areata Foundation: Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II.
- 114.Mancuso G, Balducci A, Casadio C, Farina P, Staffa M, Valenti L, Milani M. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. *Int J Dermatol*. 2003 Jul; 42(7): 572-575.
- 115.Stoughton RB, Cornell RC. Review of super-potent topical corticosteroid. *Sem Dermatol* 1987; 6: 72-76.
- 116.Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Nov; 20 (10): 1243-1247.
- 117.Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi CJ. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003 Jul; 49 (1): 96-8.
- 118.Leyden JL, Kligman AM. Treatment of alopecia areata with steroid solution. *Arch Dermatol* 1972; 106: 924.
- 119.Pascher F, Kurtin S, Andrade R. Assay of 0.2 percent fluocinolone acetonide cream for alopecia areata and totalis. Efficacy and side effects including histologic study of the ensuing localized acneiform response. *Dermatologica*. 1970; 141 (3): 193-202.
- 120.Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: a review. *JEADV* 2003; 17: 493–503.
- 121.Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D, Luger TA. Pimecrolimus – an antiinflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol* 2004; 13: 721–730.
- 122.Luger T, Van Leent EJM, Graeber M, Hedgecock S, Thurston M, Kandra A et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 788–794.
- 123.Brownell I, Quan LT, Hsu S. Topical pimecrolimus in the treatment of seborrheic dermatitis. *Dermatol Online J* 2003; 9: 13.
- 124.Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 15 pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol*; 2005; 15: 88–91.

- 125.Schwarz T, Kreiselmaier I, Bieber T, Thaci D, Simon JC, Meurer M, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jul; 59 (1): 34-40.
- 126.Tzellos TG, Kouvelas D. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Apr; 64 (4): 337-341.
- 127.Rigopoulos D, Gregoriou S, Korfitis C, Gintzou C, Vergou T, Katrinaki A, Kalogeromitros D. Lack of response of alopecia areata to pimecrolimus cream. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Jul; 32 (4): 456-457.
- 128.Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks; a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 507–513.
- 129.Harper J, Green A, Scott G. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 781–787.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Hatay'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Hatay'da tamamladıktan sonra 1997 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2003 yılında mezun oldum. 2004 Nisan Tıpta Uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi hastalıklar ihtisasını kazanarak 2004 yılı Temmuz ayında göreve başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim.