



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ALOPEŞİ AREATA HASTALARINDA
DİFENİLSİKLOPROPENON (DCP) İLE
KONTAKT İMMÜNOTERAPİ VE BU TEDAVİNİN
IL-17 PROTEİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berna NAZLIM ALTINOK

Antalya, 2014



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ALOPEŞİ AREATA HASTALARINDA
DİFENİLSİKLOPROPENON (DCP) İLE
KONTAKT İMMÜNÖTERAPİ VE BU TEDAVİNİN
IL-17 PROTEİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berna NAZLIM ALTINOK

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Özlem DİCLE

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2013.04.0103.012 Proje No ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana her zaman destek olan ve tıbbi eğitimin yanı sıra insani değerleri ile bana örnek olan tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Özlem DİCLE'ye, değerli hocalarım Sayın Prof.Dr. Erkan ALPSOY'a, Sayın Prof.Dr. Ertan YILMAZ'a, Sayın Prof.Dr. Soner UZUN'a, Sayın Prof.Dr. Ayşe AKMAN KARAKAŞ'a, Sayın Prof.Dr. Ülker GÜL'e ve emekli hocam Sayın Prof.Dr. Şahin YAZAR'a teşekkür ederim.

Tezimin başlangıcından bitimine kadar olan süreçte verdikleri destekten dolayı Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Prof.Dr. Çiler ÇELİK ÖZENCİ'ye ve araştırma görevlisi Sayın Pınar ŞAHİN'e, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Yrd.Doç.Dr. Devrim DEMİR DORA'ya ve tezimin istatistiksel hesaplamalarının yapılmasında yardımını esirgemeyen Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı araştırma görevlisi Sayın Deniz ÖZEL'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Etyopatogenez	4
2.4.1. Genetik faktörler	4
2.4.2. Çevresel faktörler	6
2.4.3. Anormal melanositler ve keratinositler	7
2.4.4. Nörolojik faktörler	7
2.4.5. İmmünolojik faktörler	7
2.4.6. Th17 yolağı ve alopesi areata	11
2.5. İlişkili Hastalıklar	15
2.6. Klinik Özellikler	16
2.7. Tanı	18
2.8. Laboratuar	20
2.9. Histopatoloji	20
2.10. Ayırıcı Tanı	21
2.11. Prognoz	22
2.12. Tedavi	22
2.12.1. Kortikosteroidler	23
2.12.2. Topikal immunoterapi	24
2.12.3. Minoksidil	26
2.12.4. Antralin (Ditranol)	26
2.12.5. Fotokemoterapi	27
2.12.6. Diğer fototerapi tedavileri	27
2.12.7. Siklosporin (İntralezyonel, topikal, sistemik)	27
2.12.8. Topikal kalsinörin inhibitörleri	28
2.12.9. Prostaglandin F2- α analogları	28

2.12.10. Sulfasalazin	28
2.12.11. Methotreksat	28
2.12.12. Biyolojik ajanlar	29
2.12.13. Kriyoterapi	29
2.12.14. İnterferon	29
2.12.15. İzoprinozin	29
2.12.16. Nikel	29
2.12.17. Çinko aspartat ve biotin	29
2.12.18. Selektif Seretonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI)	30
2.12.19. Hipnoterapi	30
2.12.20. Bexaroten	30
2.12.21. Kapsaisin	30
2.12.22. Aromaterapi	30
2.12.23. Antihistaminik ilaçlar	30
2.12.24. Timektomi	30
2.12.25. Akupunktur	31
2.12.26. Non-farmakolojik tedaviler	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Gereçler	35
3.1.1. Hasta grubu	35
3.1.2. Kontrol grubu	36
3.2. Yöntem	36
3.2.1. Tedavi öncesi hasta grubundan dokuların elde edilmesi	36
3.2.2. Kontrol grubundan dokuların elde edilmesi	36
3.2.3. Hasta kayıtlarının oluşturulması	36
3.2.4. DCP tedavisi, izlem ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi	37
3.2.5. Tedavi sonrası hasta grubundan dokuların elde edilmesi	41
3.2.6. SDS - Poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE) ve Western blot	42
3.3. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
4.1. Hastalara Ait Bulgular	44
4.2. DCP Duyarlanma ve Etkin Doza Ulaşılması Aşamasına Ait Bulgular	47
4.3. DCP Tedavi Aşamasına Ait Bulgular	47
4.4. Biyopsi Örneklerinin Değerlendirilmesine Ait Bulgular	55

5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	71
7. ÖZET	72
8. ABSTRACT	74
9. KAYNAKLAR	75
10. EKLER	95
EK 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	95
EK 2. Alopesi Areata Hastalarında Difenilsiklopropenon (DCP) Uygulaması	
Hasta Muayene İzlem Formu	100
EK 3. Difenilsiklopropenon (DCP) Tedavi Şeması	104

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	Alopesi areata
AKD	Alerjik kontakt dermatit
AT	Alopesi totalis
AU	Alopesi universalis
DCP	Difenilsiklopropenon
HLA	Human leukocyte antigen (İnsan lökosit antijeni)
ICAM	Intercellular adhesion molecule (Hücrelerarası yapışma molekülü)
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
IL1RN	IL-1 reseptör antagonisti
ILKE	İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu
MHC	Major histocompatibility complex (Büyük doku uygunluk kompleksi)
MIF	Macrophage migration inhibitory factor (Makrofaj göçünü inhibe eden faktör)
mRNA	Mesajcı ribonükleoprotein
SALT	Severity of Alopecia Tool score (Alopesi ciddiyet skoru)
SP	Substance P (P maddesi)
PUVA	Psorolen - Ultraviyole A
Tc	Cytotoxic T cell (Sitotoksik T hücre)
Th	T helper (Yardımcı T hücresi)
TGF	Transforming growth factor (Dönüştürücü büyüme faktörü)
TNF	Tümör nekroz faktör
Treg	Regulatory T cell (Düzenleyici T hücresi)

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. AA'da dermoskopik bulgular	19
2.2. AA tedavi şeması-1	32
2.3. AA tedavi şeması-2	33
2.4. AA tedavi şeması-3	34
3.1. Çalışma alanı	38
4.1. AA klinik tipine göre dağılım	45
4.2. DCP tedavisi sonrası iyileşme oranı dağılımı	48
4.3. DCP tedavisine yanıt alınan hasta örnekleri	48
4.4. DCP tedavisi sonrası terminal kıl gelişimi izlenmeyen ve uygulama yerinde hiperpigmentasyon gelişen bir hastamız	49
4.5. DCP tedavisi sonrası vellus ve terminal kıl gelişimi izlenmeyen ve tedavi süresince hastalığı progresyon gösteren bir hastamız	50
4.6. DCP tedavisinin 3. ayından itibaren saçlı deri sol yarıda daha belirgin olmak üzere saçlı deri her iki yarıda da terminal kıl gelişimi izlenen bir hastamız	51
4.7. DCP tedavisinin 2. ayından itibaren saçlı deri sağ yarıda daha belirgin olmak üzere saçlı deri her iki yarıda da terminal kıl gelişimi izlenen bir hastamız	52
4.8. DCP tedavisi sonrası vitiligo gelişen hastamız	53
4.9. Hasta ve kontrol örneklerine ait IL-17 protein ekspresyonları	55
4.10. Kontrol, aktif ve stabil dönem hasta örneklerine ait tedavi öncesi IL-17/ Beta aktin değerleri	56
4.11. Kontrol, yamasal tip ve alopesi universalis hasta örneklerine ait tedavi öncesi IL-17/ Beta aktin değerleri	57
4.12. Kontrol, hastalık süresi 5 yıldan az olan ve 5 yıl ve üzeri olan hasta örneklerine ait tedavi öncesi IL-17/ Beta aktin değerleri	58
4.13. SALT skoru %100 olan ve %50'den az olan hasta örneklerine ait tedavi öncesi IL-17/ Beta aktin değerleri	59
4.14. Kontrol grubunun IL-17/ Beta aktin değerleri ve tedavi sonrası protein düzeyleri ölçülebilen tüm hastaların tedavi sonrasına ait IL-17/ Beta aktin değerleri	60
4.15. Tedavi sonrası terminal kıl çıkışı izlenen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-17/ Beta aktin değerleri	61

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. AA tarihsel isimlendirilmesi	2
2.2. AA ile ilişkili hastalıklar	16
2.3. AA sınıflandırılması	17
2.4. Kanıt derecelendirilmesi	31
2.5. Kanıt kalitesi	32
3.1. SALT skor gruplandırılması	41
3.2. İyileşme skoru gruplandırılması	41
4.1. Çalışmaya alınan hastaların yaş ve hastalık seyirleri	44
4.2. Hastaların saçlı deri alopesik alan yüzdesi dağılımı	45
4.3. Hastaların dermoskopik bulguları	46
4.4. Etkin doz ve etkin doza ulaşılma süresi	47
4.5. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi sonuçları	54
4.6. Kontrol, aktif ve stabil dönemdeki hastaların tedavi öncesi IL-17 protein düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler	56
4.7. Kontrol, yamasal tip AA ve alopesi universalis hastalarının tedavi öncesi IL-17 protein düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler	57
4.8. Kontrol, hastalık süresi 5 yıldan az olan ve 5 yıl ve üzeri olan hastaların tedavi öncesi IL-17 protein düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler	58
4.9. SALT skoru %100 olan ve %50'den az olan hastaların tedavi öncesi IL-17 protein düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler	59
4.10. Kontrol grubunun ve tedavi sonrası protein düzeyleri ölçülebilen tüm hastaların tedavi sonrası IL-17 protein düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler	60
4.11. Tedavi sonrası terminal kıl çıkışı izlenen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-17 protein düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler	61

1. GİRİŞ

Alopesi areata (AA) kendiliğinden iyileşme ve alevlenmelerle seyredebilen, en sık saçlı deri olmak üzere vücudun herhangi bir yerindeki kıllarda skatrise neden olmayan dökülme alanları ile karakterize bir kıl follikülü hastalığıdır. Mevcut birçok hipoteze rağmen AA'nın etyopatogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Günümüzdeki en güçlü hipotez, AA'nın genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyicilerle kıl folikülüne karşı oluşan, T lenfositlerin aracılık ettiği otoimmün bir hastalık olduğudur (1).

AA ile yardımcı T hücresi (Th)-17 yolağı ilişkisi üzerine sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Th17 yolağının AA immünpatogenezinde rolü olabileceğini düşündüren bu çalışmalarda, AA hastalarının lezyonel derisinde interlökin (IL)-17 üreten T hücrelerinde ve serumlarında IL17-A seviyelerinde artış bildirilmiştir (2,3). Çalışmamızda olduğu gibi AA hastalarının lezyonel derisindeki IL-17 protein düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran bir çalışmaya literatürden ulaşabildiğimiz kadarıyla rastlamadık.

Uluslararası tedavi rehberleri difenilsiklopropenon (DCP) kontakt immünoterapisini yaygın tutulumlu ve kronik AA hastalarında ilk tedavi seçeneği olarak önermektedir. Tedavinin etkinliği ile ilgili %4 ile %85 arasında değişen başarı oranları bildirilmiştir (1). DCP tedavisi ile hastaların saçlı derisinde alerjik kontakt dermatit (AKD) oluşturulması amaçlanmaktadır. AKD patogenezinde IL-17 üreten hücrelerin rol aldığına dair çalışmalar mevcuttur (4). AA hastasında oluşturulan kontakt dermatitin AA patogenezinde rol oynadığı düşünülen Th 17 hücreleri perifoliküler alandan perivasküler alana çekerek veya uyardığı bazı sitokinlerin Th 17 yolağını baskılaması ile AA iyileşme sürecine katkıda bulunabileceğini düşünerek çalışmamızı tasarladık.

Çalışmamızın ilk bölümünde, tedavi öncesi AA hastalarının hastalıktan etkilenmiş saçlı deri alanlarından alınan biyopsi örneklerindeki ve kontrol grubu olarak kabul edilen saçlı deri örneklerindeki IL-17 protein düzeylerini karşılaştırarak hastalığın etyopatogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunmayı, ikinci bölümünde hastaların tedavi edilen ve edilmeyen hastalıktan etkilenmiş bölgelerini bireysel olarak klinik düzelme skorları ile kendi içinde karşılaştırarak DCP tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi, son bölümünde ise hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyopsi örneklerindeki IL-17 protein değerlerini karşılaştırarak DCP tedavisinin etki mekanizmasının açıklanmasına katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

AA en sık saçlı deri olmak üzere vücudun herhangi bir yerindeki kıllarda skatrise neden olmayan dökülme alanları ile karakterize bir kıl follikülü hastalığıdır. Hastalık aniden ortaya çıkar, kendiliğinden iyileşme ve alevlenmelerle seyredebilir. Hastalığın patogenezinde başlıca otoimmünite suçlanmaktadır (1).

2.2. Tarihçe

AA çok eskiden beri bilinen bir dermatolojik hastalıktır. Milattan önce 1500-2500 yıllarına ait papirüslerde hastalıktan bahsedildiği görülmektedir. Alopesi terimini ilk kez Hipokrat kullanmıştır ancak günümüzde AA olarak adlandırdığımız kliniğin morfolojik tanımlaması milattan sonra 30’lu yıllarda Cornelius Celcus tarafından yapılmıştır ve ‘area celsi’ olarak isimlendirilmiştir. Günümüze kadar hastalık için çok sayıda isim kullanılmıştır (Çizelge 2.1). Sauvage 1708 yılında ‘alopesi areata’ terimini kullanmış olup bu terim hastalığın ismi olarak günümüze kadar kabul görmüştür. 19. yüzyılın önemli dermatopatologlarından Unna ‘ünlem işareti saç’ bulgusunu tanımlamıştır (5).

Çizelge 2.1. AA tarihsel isimlendirilmesi (5).

Area celsi
Alopecia celsi
Alopecia circumscripta
Johnstone’s alopecia
Area jonstonii
Porriego decalvans
Willan’s porriego decalvans
Tinea decalvans
Wilson’s accidental baldness
Hutchinson alopecia circumscripta
Sabouraud’s pelade
Cazenave’s vitiligo
Celsus vitiligo
Vitiligo capitis
Teigne pelade
Pelade achromateuse
Pelade decalvant
Kreisrunder Haarrauspaled

AA'nın etyolojisi günümüze kadar tartışılan bir konu olmuştur. Hebra ve Kaposi nöropatik hipotezi ileri sürmüştür. Plumbe tarafından psikosomatik stres, Crocker ve Sabouraud tarafından parazitik bir enfeksiyon ve geç 19. yüzyıl, erken 20. yüzyılda toksik ajanlar etyolojide suçlanmıştır. 20. yüzyılın başlarında AA'nın otoimmün tiroid hastalıkları ile artmış birlikteliğinin gözlemlenmesi etyolojide otoimmün mekanizmaların etkili olabileceği görüşünü doğurmuştur (5).

2.3. Epidemiyoloji

AA, ırk, cins ve yaş ayrımı yapmaksızın herkeste görülebilir. Coğrafik, etnik ve bireyler arası immünogenetik farklılıklardan kaynaklanan nedenlerle, insidansı çalışmalar arası farklılık göstermektedir. Amerika'da normal popülasyon ile yapılmış bir çalışmada AA insidansı %0.1-0.2, bir bireyin yaşam boyu AA geliştirme riski yaklaşık %1.7 olarak bildirilmiştir (6). AA hastaları İngiltere ve Amerika'da dermatoloji polikliniklerine ayaktan başvuran yeni hastaların %2'sini oluşturmaktadır (7). AA çocuklardaki dermatozların yaklaşık %6-7'sini oluşturarak en sık görülen deri hastalıkları içinde 3. sırada yer almaktadır (8). Hastalığın şiddetli formları daha nadir görülmektedir. Olguların sadece %7-10'unda alopesi totalis (AT) ve alopesi universalis (AU) gibi hastalığın şiddetli formları bildirilmiştir (7).

AA insidans sıklığı kadın ve erkeklerde eşit olarak bilinmesine rağmen kadınlarda daha sık gözlemlendiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (9-11). Erkeklerin kadınlara oranla hastalığın ciddi formlarından daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (12).

AA yaşamın herhangi bir döneminde başlayabilmektedir. Başlangıç yaşı için çalışmaların bazılarında en sık çocukluk döneminde, bazılarında ise 4. dekat kadar geç olabilecek farklı yaş aralıkları bildirilmiştir. Ancak genellikle 20 ve altındaki yaşlarda başlangıç göstermektedir. Hastaların %60'ı ilk atağını 20 yaşından önce geçirmektedir (13). Amerika, Birleşik Krallık ve İsveç'te 20 yaş altında görülme oranı sırasıyla; %30, %57, %35 olarak bildirilmiştir (6,10,14).

AA'lı olguların çoğunluğu sporadik olmakla birlikte aile öyküsü pozitifliği oranının çeşitli olgu serilerinde %3 ile %42 olacak şekilde geniş bir aralıkta değiştiği gösterilmiştir (12, 15, 16). Friedmann kadınlarda daha sık pozitif aile öyküsü bildirmiştir (17). Ancak bu gerçek bir farklılık mı yoksa kadınların alopesi farkındalıklarının daha fazla olmasından mı kaynaklanmakta olduğu belirsizdir. Colombe ve ark. 30 yaşından önce AA geliştirenlerde 30 yaşından sonra geliştirenlere göre daha sık pozitif aile öyküsü

saptamıştır (18). Ailesinde ikiden fazla sayıda bireyin etkilendiği AA olgusu sık olmamakla birlikte 7 gibi fazla sayıda olan nadir vakalar da bulunmaktadır (12).

AA'lı olguların çocuklarında AA görülme sıklığı normal popülasyondan 10 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (19). Ancak nadir olgular dışında AA basit bir Mendelian model ile kalıtılmamaktadır. Genetik zeminin çok faktörlü olduğu düşünülmektedir (7). İkizlerde AA gelişimi ile ilgili çeşitli vaka bildirileri bulunmakla birlikte, monozigot ve dizigot eşlerde birlikte hastalanma sıklığını gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Jackow ve ark. çalışmalarında monozigot eşlerde bu sıklığı %55 olarak bildirirken dizigot eşlerde birlikte hastalanma gözlemlememiştir (20).

Ülkemizde ise Kavak ve ark. çalışmasında hastalık erkeklerde kadınlara oranla 1.6 kat daha sık görülmüştür. Ancak bu durumun kadınların örtünme alışkanlıklarına bağlı olarak hastalığı daha az önemsemelerinden veya çalışmanın yapıldığı sağlık kuruluşuna başvurma olanaklarının farklılığından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Hastalığın en sık 3. dekatta başlangıç gösterdiği ve hastaların %33'ünün 18 yaş altında olduğu bildirilmiştir. Pozitif aile öyküsü ise hastaların %24'ünde saptanmıştır. 18 yaş altı başlangıçlı olgularda aile öyküsü 1.7 kat daha fazla saptanmıştır (21).

2.4. Etyopatogenezi

Mevcut birçok hipoteze rağmen AA'nın etyopatogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik yapı, özgül olmayan immün ve organa özgü otoimmün reaksiyonlar üzerinde en fazla durulan konular olmuştur. Bunların dışında enfeksiyonlar, anormal melanosit ve keratinositler, nörolojik ve psikolojik etkenler de etyopatogenezi suçlanmıştır. Günümüzdeki en güçlü hipotez, AA'nın genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyicilerle kıl folikülüne karşı oluşan, T lenfositlerin aracılık ettiği organa özgü otoimmün bir hastalık olduğudur (22).

2.4.1. Genetik faktörler

AA'dan etkilenen bireylerde aile öyküsünün yüksek oranda bulunması ve AA'nın ikizlerde eşzamanlı görülmesi hastalığın etyopatogeneziinde genetik faktörlerin önemli olduğunu düşündürmüştür (23).

AA için farklı kromozomlarda çok sayıda potansiyel hastalığa yatkınlık lokusları tanımlanmıştır. Bu lokuslardan özellikle human lökosit antijen (HLA) ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) ismi

ile de bilinen bu yapı, genetik olarak 6p21 kromozomal lokusta yerleşmiştir. Hücrelerin tanınması için yüzey proteinini kodlar ve otoimmün hastalıklara yatkınlıkta en önemli faktör olarak kabul edilmektedir (24).

HLA antijenleri kişiye, ırka, topluma, hastalığa ve hatta aynı hastalığın alt tiplerine göre farklılıklar göstermektedir. Bununla ilişkili olarak HLA ile AA ilişkisi araştıran çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. AA'nın hem HLA sınıf I (HLA-A, -B, -C) hem de HLA sınıf II (HLA-DR, -DQ, -DP) ile birliktelikleri araştırılmıştır. İlk çalışmalarda HLA-A9, -B8, -B12, -B18, -B13, -B27 gibi sınıf I antijenlerle AA arasında bir ilişki gösterilmiş, ancak bu çalışmalar fazla destek bulamamıştır (25). Nanda ve ark. çalışmalarında, AA'lı çocuk hastalarda HLA-B21, -B40 ve -B12 ile ilişkili saptamışlar ve diğer çalışmalardaki farklılıkları etnik varyasyonlara bağlamışlardır (26).

AA ile özellikle HLA-DR4, -DR5 ve DQ3 olmak üzere HLA sınıf II antijenleri arasındaki birlikteliği doğrulayan çalışmalar da yayınlanmıştır (27-29). HLA sınıf II antijenlerle olan ilişki AA etyopatogenezinde CD4+ T hücrelerin rolü olabileceğini göstermektedir (30).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Utaş ve ark. AA ile HLA sınıf I antijenleri arasında anlamlı ilişkiye rastlamamıştır (31). Bunun yanı sıra aynı araştırmacılar HLA sınıf II antijenlerinden HLA-DR14 sıklığını, Koçak ve ark. ise HLA-DR 16 sıklığını AA hastalarında artmış bulmuşlardır (31, 32). Kavak ve ark. AA hasta grubunda HLA-A1, B62, DQ1 ve DQ3 antijenlerinin yanı sıra, erken başlangıçlı grupta HLA-CW7'de, AT ve AU gibi hastalığın yaygın formlarında ise HLA-DR1'de artış olduğunu göstermişlerdir (33). Akar ve ark. ise HLA sınıf II DQB-103 antijeninin Türk popülasyonunda AA'ya genel yatkınlık için bir belirleyici olduğunu, fakat bu belirleyiciliğin yamalı AA formlarında değil, AA'nın şiddetli formlarında anlamlı olduğunu ve bu ilişkinin hastalığın başlangıç yaşıyla ilişkili olmadığını saptamışlardır (34).

Bazı hastalıklara yatkınlığa neden olan HLA alellerini taşıyan çoğu kişi AA geliştirmemektedir. Bu da AA'nın ortaya çıkışında HLA antijenlerinin yeterli olmadığını göstermektedir. Buradan HLA dışı genlerin de patogeneizde yer aldığı sonucuna varılabilir. Tüm genomun tarandığı başlangıç çalışmalarında dört bölgede (kromozom 6, 10, 16 ve 18) dikkate değer bağlantılar gösterilmiştir. İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL1RN), interferon gamma (IFN- γ), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), notch 4, stresle indüklenen bir gen olan MHC sınıf I zincir ile ilişkili gen A (MICA), filagrin,

endotelyal nitrik oksit sentaz (Enos), protein tirozin fosfataz nonreseptör 22 (PTPN22), 1,25-dihydroxyvitamin D3 reseptör polimorfizmi suçlanan diğer genlerdir (35,36).

AA'nın Down sendromunda görülme sıklığının %8.8, poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi sendromunda (APECED) görülme sıklığının %30 gibi yüksek olması ve patogeneizde suçlanan miksovirus rezistans 1 (MX1) geninin 21. kromozomda yer alması AA'dan sorumlu genlerin kromozom 21 üzerinde olduğunu düşündürmüştür (35).

Sonuç olarak poligenik bir hastalık olduğu bildirilen AA'nın patogeneizinde çeşitli genlerin hastalığa yatkınlığa neden olduğu ve bazılarının ise hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.4.2. Çevresel faktörler

Çeşitli çevresel faktörlerin AA'nın gelişmesi ve şiddetlenmesinde katkısı olduğu bilinmektedir. AA'nın tetiklenmesinde dış faktör olarak en çok emosyonel stres suçlanmakla birlikte stresin hastalığın patogeneizinde oynadığı rol hala tartışmalıdır. Özellikle çocuklar olmak üzere AA'lı olgularda hastalığın şiddetli bir psikolojik stresten sonra başlaması sık gözlenen bir bulgudur (37,38). Bununla birlikte emosyonel stresin, AA'nın patogeneizinde belirgin bir rolü olmadığı görüşünde olan yayınlar da mevcuttur (39,40). Akut emosyonel stresin, kıl folikülü çevresine yerleşmiş olan tip 2 β kortikotropin serbestleştirici hormon reseptörünü aktive ederek, yoğun lokal inflamasyona ve buna bağlı olarak saç dökülmesine yol açtığı düşünülmektedir (41).

AA ile depresyon ve anksiyete hastalıkları arasında artmış birliktelik bulunmaktadır. Bu hastalıkların AA'nın gelişimine katkısı olabileceği gibi, depresyon ve anksiyetenin dökülen saça sekonder olarak ortaya çıkabileceği de bildirilmektedir (42).

On dokuzuncu yüzyılın sonlarında AA'nın epidemi tarzında görülmesi etyolojide infeksiyöz etkenleri düşündürmekle birlikte, hastalığa neden olan infeksiyöz ajan gösterilememiştir (43). Etiyolojide suçlanan sitomegalovirus enfeksiyonu için ileriki yıllarda hastalığın patogenezi ile ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (44,45,20). Albel Hafez ve ark. *Helicobacter pylori* ile AA arasında bir ilişki saptamazken (46), Campuzano-Maya *H. pylori* tedavisinden sonra AA'sı düzelen bir hasta bildirmiştir (47). Rodriguez ve ark. AA ile Epstein-Barr virus enfeksiyonu arasındaki ilişkiye bakmışlar ancak kesin bir sonuca ulaşamamışlardır (48). Bunun yanı

sıra AA'nın başlamasında diş enfeksiyonları, tonsillit gibi fokal enfeksiyon odakları tetikleyici olabilmektedir (49).

Demirin AA patogenezindeki rolünü araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. White ve ark. AA patogenezinde demir düzeyinin rolü olduğunu gösterirken (50), Atsü ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu ilişki doğrulanamamıştır (51).

2.4.3. Anormal melanositler ve keratinositler

AA lezyonlarında, melanositlerin normal dağılımı ve yapısal özelliklerinde değişiklikler görülmüştür (52). Bu veriler, AA'nın otoimmün sürecinde, foliküler melanositlerin önemli bir hedef olabileceğini göstermektedir. AA'da beyaz saçların nadiren etkilenmesi ve yeni büyüyen saçların sıklıkla depigmente olması da bu görüşü desteklemektedir.

AA'da, keratinositlerde intrensik bozukluklar olduğu ve bilinmeyen bir uyararla kemotaktik ajanlar salgıladıkları, kıl bulbusuna gelen T lenfositlerin de olayları başlattığı savunulan başka bir hipotezdir (53).

2.4.4. Nörolojik faktörler

Periferel sinir sisteminin dermal papilla seviyesindeki lokal değişikliklerinin, inflamatuvar ve proliferatif süreçte düzenleyici olarak görev yapan nöropeptidler salınımı üzerinden AA patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (54). AA hastalarında, güçlü bir antiinflamatuvar olan kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve sa büyümesini indükleyen substance P (SP) salınımının azaldığı gösterilmiştir (55-58). Ericson ve ark. ise AA'da tüm saçlı deriye, SP salınımına neden olan kapsaisin uygulanmasıyla vellus sa çıkışının indüklendiğini bildirmişlerdir (59).

2.4.5. İmmünolojik faktörler

Her ne kadar AA tutulumu deri ve eklerine sınırlı olsa da hastalık mekanizmasının derinin ötesinde diğer immün sistem ve organlarını da ilgilendirdiğine dair kanıtlar mevcuttur. AA'nın immünolojik patogenezinde, genetik yatkınlık ve çeşitli çevresel tetikleyicilerin etkisinde kıl folikülü immün korunaklılığının bozulması ve neticesinde CD8+ hücreler ve Th1 hücrelerin yol açtığı otoimmün reaksiyon şimdiye kadar en çok suçlanan mekanizma olmuştur (60).

2.4.5.1. İmmün korunaklılığın bozulması ve uygunsuz antijen sunumu

AA'nın gelişmesi için kıl folikülünde immün korunaklı alana T lenfositlerin infiltrasyonuna neden olacak kırılmaya ihtiyaç vardır. Kıl folikülü sağlıklı bireylerde immün olarak korunaklı alanlardandır (61). Bu durum sağlıklı kıl folikülünde MHC sınıf I ve II molekülleri salınımının olmaması ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β , insülin büyüme faktörü (IGF)-1, α - melanosit sitümüle edici hormon (MSH) gibi çeşitli immünoşüpresif moleküllerin salınımı ile sağlanır (62). AA'sı mevcut insan ve C3H/HeJ farelerde kıl folikül epitelyumunda artmış MHC sınıf I-II ve azalmış immünoşüpresif molekül salınımı ile etkilenmiş derinin immün modülasyonunun değiştiği görülmüştür (63). Ayrıca hastalığın ilerleyen evrelerinde AA'dan etkilenmiş bölge perivasküler ve beribulbar alanlarda adezyon moleküllerinin salınımında artış gözlemlenmiştir (64). 'İmmün korunaklılığın bozulması' hipotezine göre kıl folikülü inflamatuvar saldırının hedefi olmaktadır (63). Bunun yanı sıra AA'dan etkilenmiş fareden etkilememiş fareye greft yapıldığında AA gelişmemiştir (65). Yani inflamatuvar atak olmadan sadece immün korunaklılığın bozulması AA'yı başlatmak için yeterli olmamaktadır.

Kang ve ark. AA hastalarında özellikle bir tanesi (Red/IK) çok belirgin olmak üzere bazı immün düzenleyici genlerin salınımında azalma olduğunu göstermiştir (66). AA'da kıl foliküllerinden sağlanan antijenik peptitlerin langerhans ve dendritik hücreler tarafından uygun olmayan sunumu da bildirilmiştir (67). AA'yı ilk başlatan mekanizma tam açık değildir. Uygun olmayan antijen sunumu veya immün düzenlemenin bozulması süreci başlatabileceği gibi kıl folikülü bozuklukları da (immün korunaklılığın bozulması, uygunsuz değişmiş antijen epitop salınımı) hastalığı başlatan sebep olabilir.

2.4.5.2. Otoimmünite ve otoantikörler

AA'nın başta tiroid hastalığı ve vitiligo olmak üzere birçok otoimmün hastalıkla artmış birliktelik göstermesi ve AA'lı hastaların periferik kanında kıl folikülüne karşı oluşmuş spesifik immünglobulin (Ig) G antikor düzeyinin, etkilenmemiş bireylere göre yüksek konsantrasyonda bulunması otoimmün etyopatogenezi desteklemektedir. Otoimmün mekanizmalar için ileri sürülen hipotezler hem humoral hem de hücrel immünite ile ilişkilidir (68).

AA'da foliküler yapılara karşı dolaşan otoantikörler bildirilmiştir ancak antikörler tarafından hangi foliküler yapıların hedeflendiğine dair kesin bir bulgu yoktur. Tutulan kıl folikülü üzerindeki epidermis bazal membranında immün depozitlerin çok az olması

kıl folikülünün alt yarısındaki bir antijene karşı oluşan bir immün cevabın olduğunu düşündürmektedir (69).

Tobin ve ark. AA'lı hastaların %100'ünün serumunda pigmente kıl foliküllerine karşı antikor tespit ederken aynı antikorları kontrol grubunda sadece %44 oranında tespit etmişlerdir (70). Aynı araştırmacıların başka bir çalışmasında ise AA'lı hastalarda birçok anagen kıl folikülü yapısına karşı yüksek seviyede otoantikor bulunmuştur. Bu çalışmaya göre AA'da inflamatuvar hücrelerin birincil lokalizasyonu anagen fazdaki kıl foliküllerinin geçici bölgesidir. Kök kılıfları ve kıl matriksini oluşturan keratinositler, mezenşim kökenli dermal papilla, dermal kılıf hücreler ve 'tümsek' (bulge) bölgesindeki melanositler muhtemel antijenik hedeflerdir (71). Başlıca antijenik kaynağın melanositler olduğu ve bununla ilişkili olarak AA'da selektif olarak pigmente saçların döküldüğüne ilişkin bazı vaka sunumları da bulunmaktadır (72,73).

Gilhar ve ark. AA'lı hastalardan elde edilen serumu, insan saçlı derisi implante edilmiş farelere vermişler ve dokuda immünglobulin birikimi saptamalarına rağmen saç kaybı gözlemlenmemişlerdir (74). Tobin ve ark. ise Gilhar ve ark. farklı olarak AA'lı attan elde ettikleri serumu depilasyon ile tüyleri anagen faza sokulan siyah farelere injekte ettiklerinde tekrar saç çıkışı gözlemlenmezlerken, sağlıklı attan elde ettikleri serumu injekte ettiklerinde ise saç çıkışı gözlemlenmişler; bu sonucu kıl folikülüne karşı oluşan otoantikorların patojenik olduğu şeklinde yorumlamışlardır (75).

Bazı araştırmacılar ise foliküler yapılara karşı oluşan otoantikorların varlığını, kıl folikülünü CD4+ T hücresinin tanıdığına dair bir işaret olarak kabul edip, otoantikorların patogeneze direkt rolünün olmadığını öne sürmüşlerdir. Fonksiyonel antikor üretiminin olmadığı immün yetmezliği olan hastalarda da AA gözlenmesi AA'da otoantikorların rolü olduğu görüşüne karşıt diğer bir bulgudur (67).

2.4.5.3. İmmün hücre aktivasyonu ve sitokinler

AA patogenezinde çeşitli immün hücrelerin rolü bulunmaktadır. Anagen kıl folikülünün intrafoliküler ve peribulbar bölgesinde T lenfosit, makrofaj ve langerhans hücrelerinin saptanması AA patogenezinde immün sistemin rolünün göstergesidir (76).

CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin edinsel immün sistemin düzenlenmesinde önemli bir rolü bulunmaktadır. CD4+ Th hücreler Th1, Th2, Th17 ve düzenleyici Th hücreler (Treg) olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır (77). Th1 hücreleri hücresel bağışıklık yanıtına yardım eder. Otoimmün hastalıkların gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Th2

hücreleri humoral bağışıklık yanıtına yardım eder. B hücrelerinin spesifik antikor üretiminde yardımcı görevleri bulunmaktadır. Treg hücreler yardımcı CD4+ ve sitotoksik CD8+ hücrelerinin çoğalmasını ve aktivasyonunu inhibe eder (78). CD8+ T hücreler organizmaya zararlı veya yabancı hücelere doğrudan saldırıp öldürerek sitotoksik işlev görür (77).

Gilhar ve ark.'nın ciddi kombine immün yetmezlikli farelere alopesik deri implantasyonu sonrasında kıl büyümesinin olduğunu gözlemlemeleri ve daha önce alopesik deriden elde edilen T hücrelerinin implantlı bölgeye intradermal enjeksiyonu ile yeniden kıl kaybının olması T hücre aracılı mekanizmanın dolaylı kanıtıdır (30).

Th1 hücresel yanıtın Th2 yanıtı oranla patogeneizde daha etkin rolü bulunmakla birlikte özellikle kronik süreçte Th2 yanıt da görevlidir (79). Hastalığın Th1 ve Th2 fonksiyonlarında baskılama yapan, Treg hücrelerden olan CD4+/CD25+ hücrelerde eksiklik ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (80).

Hem insan, hem hayvan AA modellerinde foliküler inflamasyonda CD4+ Th hücrelerin yanı sıra CD8+ T hücreler de bulunmaktadır. Fakat bu hücrelerin yerleşiminde farklılık saptanmıştır. Aktive CD8+ T hücreler kıl folikülü içerisine infiltre olurken CD4+ T hücrelerin özellikle perifoliküler alanda yerleştiği bildirilmiştir (76). CD8+ T hücreler sitotoksik özelliği nedeni ile kıl büyümesini kolaylıkla baskılayabilmektedir. Sitotoksik CD8+ T hücrelerinden çok miktarda tümör nekroz faktör, granzim ve fas ligand gibi çeşitli moleküller üretilir (81,82). Sonuç olarak bu moleküller AA'dan etkilenmiş foliküllerde normal fonksiyonu bozar ve apoptozu tetikler (83). Hayvan çalışmalarından elde edilen verilere göre CD8+ T hücrelerinin yokluğunun AA gelişimini engellediği bildirilmiştir (84). Ayrıca AA hayvan modellerinde CD8+ T hücrelerdeki azaltılmanın CD4+ T hücrelerdeki azaltılmaya göre daha iyi saç çıkışını uyardığı, azaltılma durdurulduğunda ise tekrardan AA geliştiği gösterilmiştir (85). McElwee ve ark. başka bir çalışmada aktive CD8+ T hücrelerinin subkutanöz enjeksiyonu enjeksiyon yerinde hızlı bir şekilde lokalize saç kaybı oluştururken; CD4+ T hücrelerin enjeksiyonu lokalize saç kaybı oluşturmamış, enjeksiyon yeri dışında da yavaş gelişen saç kaybını tetiklemiştir (86). Burdan kıl folikülü hasarında CD8+ hücreler başlıca rolü üstlendiği bunun yanı sıra CD4+ hücrelerin ise klasik yardımcı rolleri ile AA gelişimine neden olduğu anlaşılmaktadır. AA'da CD8+ T hücrelerin rolünü gösteren diğer bir kanıt ise AIDS ve CD4+ T hücre yetmezliğinde AA gelişebilmesidir (87).

Sitokin üretimi ve sinyal bozuklukları gibi otoimmün hastalık gelişimine neden olan mekanizmaların AA patogenezinde de yer aldığı düşünülmektedir. AA hastalarının lezyonlu derisinde IFN- γ , IL-2 ve IL-1 β gibi sitokinlerin gösterilmesi, Th1 sitokin profilini işaret etmektedir (88,89). IFN- γ düzeyi hem AT ve AU gibi geniş yüzeylerin tutulduğu hastaların, hem de lokalize AA'lı hastaların serumlarında sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuş, fakat buna karşın AT ve AU'li hastalar ile lokalize AA'lı hastaların IFN- γ düzeyleri arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (90).

Epidermal keratinositler tarafından üretilen IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α 'nın da kıl foliküllerinin büyümesini in vitro olarak inhibe edip AA benzeri değişiklikler yaptığı gösterilmiştir (89). Şiddetli AA'nın IL1RN ve bunun homoloğu olan IL1F5 polimorfizmi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (91). Lokalize AA'lı hastaların serumlarında IL-1 α ve IL-4 düzeylerinin, yaygın hastalığı olanlarda ise IL-2 ve IFN- γ düzeylerinin belirgin olarak yüksek bulunması hastalığın yaygınlaşmasında Th1 sitokinlerin rol oynadığını düşündürmektedir (92). AA'lı hastalarda çeşitli serum sitokinlerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, Th1 serum sitokinlerinin (IL-2, IL-12 ve IFN-gama) ve IL1RN seviyelerinin hastalığın şiddetinden ve atopinin varlığından bağımsız olarak, AA hastalarında yüksek olduğu bulunmuştur (93).

MIF, yaygın AA patogenezinde önemli rol oynayan, lenfosit ve periferik kandaki mononükleer hücreler tarafından üretilen bir sitokindir. AA'da MIF düzeyi belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Makrofaj göçünü inhibe eden faktör, makrofajlardan IL-1 ve TNF- α üretimini artırırken, üretilen IL-1 ve TNF- α da MIF üretimini artırır ve bunun sonucunda saç büyümesi inhibe olur (94).

2.4.6. Th17 yolağı ve alopesi areata

2.4.6.1. Th17 yolağı hakkında genel bilgiler

2005 yılında Th1 ve Th2 hücrelerinden farklı yeni bir yardımcı T hücre grubu ile önemli bulgular ortaya konulmuştur ve bu hücrelerin otoimmün doku hasarında önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Th17 hücrelerinin anlaşılması ile ilgili ilk önemli çalışmalar daha önceleri Th1 hücreleri tarafından yönetildiği düşünülen otoimmün hastalık oluşturulmuş hayvan modellerinden gelmiştir. Özellikle Langrish ve ark. tarafından Th17 hücrelerinin deneysel otoimmün ensefalit hayvan modelinde Th1 hücrelerine göre çok

daha etkin olduklarının gözlemlenmesi ile bu hücrelerin bilinen en proinflamatuvar hücre gurubu oldukları ortaya çıkmıştır (95).

Th17 hücrelerinin birincil fonksiyonları Th1 ve Th2 hücreleri tarafından etkin biçimde temizlenemeyen patojenlerin yok edilmesini sağlamaktır. Th17 hücreler doku inflamasyonunun temel tetikleyicilerindendir ve insanlarda çeşitli inflamatuvar durumların ve otoimmün hastalıkların patogeneziyle ilişkili olduğu bilinmektedir (96).

Th17 hücreleri, Th1 ve Th2 hücrelerinden farklı sitokinleri salgılamakta ve farklılaşma için bu hücrelerden farklı sitokine gereksinim duymaktadır. IL-6, TGF- β , IL-1 β ve IL-21 Th17 hücrelerinin farklılaşmasında rol alan sitokinlerdir. Farklılaşmanın daha ileri aşamalarında görev alan IL-23, Th17 hücrelerinin stabilizasyonundan ve klonal genişlemesinden sorumludur (97).

Th17 hücrelerinin naif T hücrelerden farklılaşmasında TGF- β ve IL-6 sitokinlerinin birlikte uyarımının etkili olduğunu gösterilmiştir. Bu bulgu esasında oldukça ilginçtir, çünkü TGF- β sitokini tek başına etki ettiği zaman T hücre farklılaşmasını antiinflamatuvar özellikteki T reg hücreleri yönüne doğru ilerletmekte, IL-6 ile birlikte uyarım sağlandığı zaman ise en proinflamatuvar T hücre gurubunun gelişimini sağlamaktadır. Bu ve diğer başka bulgular Th17 hücrelerinin T reg hücreler ile birlikte karşılıklı olarak antagonist etkileşimle bağışıklık yanıtını dengelediği düşündürmektedir (98).

IL-23, IL-21, IL-1 β , IL-6 ve TGF- β Th17 hücrelerinin farklılaşması için gerekliken bazı sitokinler ise bu farklılaşma yolağını negatif şekilde etkiler. IL-4, IFN- γ , IL-2, IL-27 (IL-17D) ve IL 25 (IL-17E) sitokinlerinin Th17 hücre farklılaşmasını inhibe ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (99-102).

Th17 hücreleri başta IL-17 (IL-17A, IL-17F) olmak üzere TNF- α , IL-21, IL-22 ve IL-26 sitokinlerini salgılamaktadır (96). IL-17, sitotoksik T lenfosit antijen 8 (CTLA-8) olarak tanımlanan bir 17kDa'luk tip-1 transmembran proteinidir (103). İlk olarak fare CD4+ T hücrelerinden izole edilmiştir. Altı üyesi (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F) ve 5 reseptörü (IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD, IL-17RE) olan bir sitokin ailesidir. Bu ailenin birbirleriyle en ilişkili üyeleri IL-17A ve IL-17F'dir. Her ikisi de aynı reseptörlere (IL-17RA ve IL-17RC) bağlanmaktadır. IL-17, Th17 hücreleri tarafından üretilmenin yanı sıra, CD8+ T hücreler, CD3+CD4-CD8+ T hücreler, $\gamma\delta$ T hücreler, doğal öldürücü hücreler (NK) ve nötrofillerin dahil olduğu bir grup hücre tarafından da üretilmektedir (104).

IL-17A ve IL-17F reseptörleri bütün dokularda mevcuttur. IL-17RA aktivasyonu, monositlerden, stromal, epitel ve endotel hücrelerinden proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin, koloni stimüle faktörlerin, kemokinlerin ve matriks metalloproteinazların (MMP) salınımını indükler. Üretilen bu proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun olduğu alana nötrofillerin hızla gelmesini sağlar. IL-17A ve IL-17F enfeksiyonlarla mücadele dışında bazı otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol alır. Astma gibi alerjik hastalarda ise IL-6 ve IL-11 gibi profibrotik sitokinlerin salınımını arttırdığı düşünülmektedir (105).

IL-17B, IL-17C ve IL-17D'nin IL-17A ve IL-17F ile benzer inflamatuvar sitokinleri uyardığı bilinmesine rağmen immün sistem üzerindeki rolleri tam olarak bilinmemektedir. IL-17B en sık nöron hücreleri ve kondrositlerden salınmaktadır. 17RB reseptörüne bağlanır. IL-17C inflamatuvar alanlarda CD4+ T hücrelerinden, dendritik hücrelerden ve makrofajlardan salınır. IL-17RE reseptörüne bağlanır. IL-17B ve IL-17C monositlerden TNF- α ve IL-1 β salınımını artırır, nötrofil infiltrasyonuna neden olur. IL-17D IL-17B gibi çok sayıda dokudan salınmakla birlikte immün hücrelerden sadece istirahat halindeki CD4+ T ve B hücrelerden salınmaktadır. Reseptörü henüz tanımlanmamıştır. Endotelial hücrelerden IL-6, IL-8 ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) salınımını artırır (105). IL-17E, IL-25 olarak da bilinir. Th2 hücreler, CD8+ T hücreler, mast hücreleri ve eosinofiller tarafından üretilir. IL-17RA and IL-17RB reseptörlerine bağlanır. İmmün cevapta IL-17A'dan farklı bir role sahiptir. Helmintik parazitlerle mücadele ve alerjik inflamasyona Th2 yanıtı üzerinden katkıda bulunur (106).

Th17 yolağının alerjik hastalıkların patogenezinde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda astım ve atopik dermatit hastalarının plazma, balgam ve doku örneklerinde IL-17 seviyesi sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (107-109). Kontakt hipersensitivite gelişiminde IL-17 üreten hücrelerin etyopatogeneizde rol aldığına dair çalışmalar da yayınlanmıştır. Nielsen ve ark. dinitroklorobenzen ile kontakt hipersensitivite sonucu deride $\gamma\delta$ T hücre ve IL-17 seviyelerinde (110), Dyring-Andersen ve ark. ise nikel ile kontakt dermatit sonrası deride IL-17, IL-22 ve IFN- γ üreten CD4+T hücrelerde artış bildirmiştir (111). Zhao ve ark. ise AKD gelişen deri örneklerinde Th17/Tc17 seviyelerinde artış saptamışlardır (4).

Alerjik hastalıkların yanı sıra Th17 yolağının otoimmün hastalıklarla ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (112). İlk olarak IL-17 eksikliği oluşturulan veya IL-17

antagonisti ile tedavi edilen farelerde kollajen ile uyarılan artrit ve deneysel otoimmün ensefalomyelit ilerlemesinde gecikme meydana geldiği gösterilmiştir (113,114).

Psoriasis hastalarında deri lezyonlarında Th17 hücreleri ve IL-17F düzeylerinde artış saptanmıştır. Ayrıca hastalık aktivitesi ile IL-17 ve IL-22 mesajcı ribonükleoprotein (mRNA) seviyeleri ilişkili bulunmuştur (115). Tedavide IL-12/23 p40 antikorlarının etkili bulunması Th 17 yolağının hastalığın patogeneze katkısının başka bir göstergesidir (116).

Romatoid artrit hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda IL-17'nin hastalığın patogeneze rol oynadığı gösterilmiştir. IL-17 eksik farede romatoid artrit belirtileri belirgin şekilde azalmıştır (117). Aynı şekilde IL-17 ya da çözünebilen IL-17R antikorları ile muamele yangının şiddetini azaltmıştır (118). Romatoid artrit hastalarının sinoviyal sıvılarında IL-17 oranının artmış olduğu gösterilmiştir (119).

Sistemik skleroz hastalarının deri ve akciğer dokusunda IL-17 mRNA ekspresyonunda (120), sistemik lupus eritematozus hastalarının serum IL-17 ve IL-23 düzeylerinde (121), multiple skleroz hastalarının beyin omurilik sıvılarında ve serumlarında IL-17 düzeyinde (122), Crohn hastalarının endoskopik barsak biyopsilerinde IL-23, IL-17 ve IL-12 düzeylerinde (123), aktif dönemdeki ankilozan spondilit hastalarının serum IL-23 ve IL-17 düzeylerinde (124) artış saptanması IL-17'nin otoimmün hastalıkların patogeneze rol aldığı diğer önemli kanıtlardır.

2.4.6.2. AA ile Th17 yolağı ilişkisi

AA ile Th17 yolağı ilişkisi üzere sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Alli ve ark. AU fare modelinde erken alopesik dönemde IL-17 mRNA seviyelerinde artış bildirmiştir (125). Tojo ve ark. AA hastalarında lezyonel deride IL-17 üreten T hücrelerde artış bildirmiştir. IL-17 üreten T hücrelerdeki birikimi daha çok kıl folikülleri etrafında saptarken, IFN- γ üreten hücrelerdeki artışı özellikle intersitisyel dermiste gözlemlenmeleri, AA patogeneze IL-17 üreten T hücrelerin IFN- γ üreten hücelere göre daha önemli role sahip olduğunu düşündürmüştür. Akut diffüz ve total alopesi hastalarında çoklu yama veya alopesi totalis grubuna göre perifoliküler IL-17 üreten T hücrelerindeki birikim daha az saptanmıştır. Hastalığın bu alt tipinin daha iyi prognoza sahip olması ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir (2). Tanemura ve ark. AA hastalarında perifoliküler alanda dermiste Th17 hücrelerinin varlığını bildirmiştir (126).

Lew ark. ise AA'lı hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre IL-17RA gen polimorfizminde anlamlı artış bildirmişlerdir (127).

Tembhre ve ark.'larının daha geniş hasta grublu başka bir çalışmasında AA hastalarının serumlarında kontrol grubuna göre IL-2, IFN- γ , IL-13 ve IL17-A seviyeleri anlamlı derece artmış, TGF- β 1 seviyesi ise azalmış bulunmuştur. Dolayısı ile hastalığın patogenezinde Th1, Th2, Th17 ve T reg yolaklarının her birinin ilişkisi olabileceği düşünülmüştür. IL-2'nin aksine, hastalık fenotipi ile IL17-A arasında sınırda anlamlı farklılık saptanmış, hastalık süresi ile ise ilişki saptanmamıştır (3).

AA ile vitiligo ve psoriasis birlikteliği daha önce bildirilmiştir (128-130). Psoriasis ve vitiligonun Th17 yolağı ilişkisini bildiren yayınlar mevcuttur (131-133). Bu durum her üç hastalığın patogenezinde benzer immünolojik bozuklukların rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

2.5. İlişkili Hastalıklar

AA'nın diğer otoimmün hastalıklar ile artmış birlikteliği bildirilmiştir. Birliktelik sebep-sonuç ilişkisi olmayıp, sıklık ilişkisidir. Yani eşlik eden otoimmün hastalığın tedavisi AA lezyonlarında düzelmeye neden olmaz. Bu durum daha çok otoimmün diyatez ile ilişkilidir ve genetik olarak belirlenir (134).

Tiroid otoimmünitesi AA hastalarında %8-28 görülme oranı ile muhtemel en sık birlikteliktir. Ancak tiroid otoantikorlarının varlığı ile AA ciddiyeti arasında ilişki saptanmamıştır (135). AA'lı çocuklarda ise otoimmün tiroidit sıklığı %47.8'e varan oranlarda bildirilmiştir (136).

AA hastalarında %3-8 oran ile vitiligo sıklığında artış saptanmıştır (137). Ayrıca bilindiği üzere AA hastalarında tedavi ile veya kendiliğinden beyaz renkli yeni saç çıkışları gözlenebilmektedir.

Atopi sıklığı genel popülasyon ile karşılaştırıldığında AA hastalarında 2 kat daha sık olduğu bildirilmiştir (138). Atopik hastalıklar arasında ise en sık atopik dermatit ile birliktelik saptanmıştır (139).

AA ile artmış birlikteliği bildirilen diğer hastalıklar ve genetik bozukluklar Down sendromu, Addison hastalığı, psoriasis, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, otoimmün poliendokrinopati sendrom tip 1, pernisiyöz anemi, psoriasis, sistemik lupus eritematozus, çölyak hastalığı, ülseratif kolit ve multiple skleroz olarak sıralanabilir. Görece daha az sıklıkla rastlanan bu hastalıklar daha çok AT/AU gibi yaygın AA tipleri

ile ilişkilidir (137, 140-142). AA hastalarının aile bireylerinde artmış tip 1 diyabet riski bildirilirken, hastaların kendilerinde bu risk saptanmamıştır (143).

AA'nın bazı oftalmolojik bozukluklar ile de artmış birlikteliği mevcuttur. Recupero ve ark.'larının çalışmasında bulgu vermeyen lens opasiteleri ve fundus değişiklikleri AA hastalarında sırasıyla %51 ve %41 oranında bulunmuştur (144). Başka bir çalışmada ise hastaların %40'ında punktat opasite ve katarakt gibi lentiküler değişiklikler izlenmiştir (145). AA hastalarında oftalmolojik bozuklukların yanı sıra bazı odyolojik bozukluklar da saptanmıştır. Uçak ve ark.ları AA hastalarında sensörinöral hipoakuzi sıklığını kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuştur. Bu durum kıl folikülü ve iç kulaktaki melanositlerin ortak otoimmün hedef olması ile açıklanmıştır (146).

AA etyopatogenezinde emosyonel stresin rolü bilinmektedir. Bunun yanı sıra hastalığın kendisi de yaşam kalite indeksini düşürmektedir. AA hastalarında özellikle anksiyete, depresyon ve paranoid bozukluklar olmak üzere artmış psikiyatrik morbidite mevcuttur (147). Psikiyatrik desteğin hastalığın tedavisinde faydalı olduğuna dair kanıtlar mevcut olup, bu konuya tedavi bölümünde değinilecektir. AA'lı hastalarda artmış komorbidite Çizelge 2.2'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.2. AA ile ilişkili hastalıklar.

Atopi	Alerjik rinit, atopik dermatit, astım
Otoimmün Hastalıklar	Otoimmün tiroid hastalıkları, vitiligo, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, multiple skleroz, Addison hastalığı, otozomal resesif poliglandüler sendrom-1, pernisiyöz anemi, psoriazis AA hastalarının aile bireylerinde artmış tip 1 diyabet riski
Psikiyatrik Bozukluklar	Anksiyete, depresyon, paranoid bozukluklar
Oftalmolojik Bozukluklar	Lens opasiteleri, fundus değişiklikleri, katarakt
Odyolojik Bozukluklar	Sensörinöral hipoakuzi
Diğer	Down sendromu, porto şarabı lekesi

2.6. Klinik Özellikler

AA keskin sınırlı, düzgün yüzeyle, yuvarlak veya oval, skara neden olmayan yamasal kıl kaybı ile karakterizedir. Tutulum alanında deri genellikle normal görünümde olup epidermal değişiklik gözlenmez. En sık etkilenen bölge olguların yaklaşık %90'ında saçlı deridir. Ancak kaş, kirpik, bıyık ve sakal bölgesinin yanı sıra vücuttaki tüm kıl folikülü içeren alanlara yerleşebilir. Birçok olguda saçlı deri genellikle ilk tutulan

bölgedir ancak vücudun diğer kıl folikülü içeren bölgelerinden de başlayabilir veya bu bölgeler tek başına tutulabilir (43). Kavak ve ark. çalışmasında hastalığın en sık oksipital bölgeyi, erkeklerde ise sakal bölgesini etkilediğini saptanmışlardır. Ancak sakal bölgesindeki tutulumun daha fazla önemsenmesinin bu duruma yol açabileceğini de belirtmişlerdir (21).

Hastalık sıklıkla belirti vermez. Ancak az sayıda hasta dökülme başlamadan önce dökülme alanında kaşıntı, yanma veya ağrı bildirmiştir. AA başlangıçta beyaz saçları tutmayabilir. Dolayısı ile hastalar hızlı bir şekilde saçlarının beyazlamasından şikayetçi olabilir. Ancak hastalığın süresi uzadıkça beyaz saçlar da tutulur. Kendiliğinden veya tedavi ile saçlar tekrar çıkarken, başlangıçta saçlar ince ve pigmentsizdir. Bu yüzden sarı veya beyaz renkli görülürler. Ancak zamanla normal yapı ve renge kavuşurlar. Hastalığın aktif döneminde yamaların sınırında ünlem saç olarak bilinen (distal kısmı proksimale göre daha geniş olan) kıllar mevcuttur (16).

AA tutulum desenine veya yaygınlığına göre sınıflandırılır (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3. AA sınıflandırılması.

Tutulum desenine göre
Yamasal
Retiküler
Ofiazis
Ters ofiazis (Sisaipho)
Diffüz
Akut diffüz ve total alopesi
Perinevoid
Tutulum yaygınlığına göre
Yamasal
Alopesi universalis (AU)
Alopesi totalis (AT)

Yamasal tip: En sık görülen tiptir. Sıklıkla tek bir yama görülmekle birlikte çoklu yamalar da olabilir.

Retiküler tip: Çok sayıda aktif, durağan veya iyileşmekte olan yamanın birleşmesi sonucu retiküler görünüm oluşmaktadır (148).

Ofiyazik tip: Temporo-okspital bölgede bant tarzında dökülme ile karakterizedir. Kötü prognoz ile ilişkilidir (148).

Ters ofiazis (Sisaipho): Frontal, temporal ve parietal bölgede dökülme varken, ofiyazik tipin tersine saçlı deri sınır bölgeleri korunur. Tepe bölgesinde dökülme mevcut olup androgenetik alopesi ile karışabilir (148).

Diffüz tip: Tüm saçlı deriyi tutar ancak tüm kıl folikülleri etkilenmez. Çekme testinin kuvvetli pozitifliği, AA'nın dermoskopik bulguları ve ek yamasal lezyonların da bulunuşu tanıya yönlendirmede yardımcıdır (148).

Akut diffüz ve total alopesi: Sato-Kawamura ve arkadaşları tarafından tanımlanan nadir görülen tiplerindendir. Hızlı ilerleme ve yaygın tutulum ile karakterizedir. Ancak prognozu iyidir (149).

Perinevoid tip: Nadir görülür. Nevus etrafında AA lezyonu gelişmesi ile karakterizedir (150).

Alopesi totalis: Saçlı deride tümüyle saç kaybı mevcuttur.

Alopesi üniversalis: Tam saç kaybı yanında tüm vücut kıllarında dökülme mevcuttur.

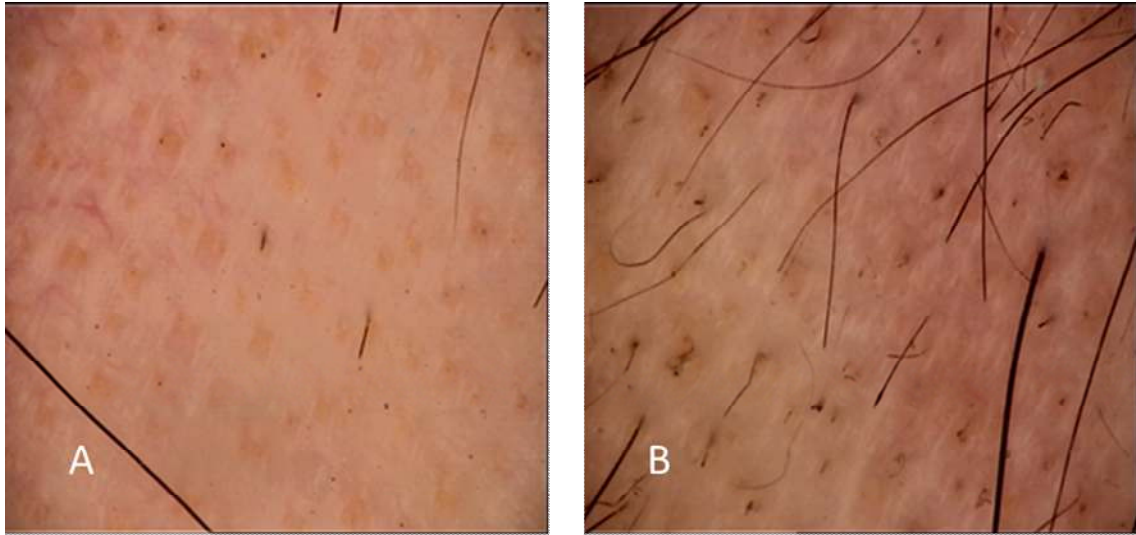
AA diğer ektodermal kökenli deri eklerini de etkileyebilir. AA hastalarında tırnak tutulumu oranı farklı çalışmalarda %10 ile %66 arasında bildirilmektedir. AT/AU gibi hastalığın daha şiddetli formlarında daha sık gözlenmektedir (151). Alopesi olmadan da tırnak değişiklikleri izlenebilir. En sık yüksük tırnak bildirilmiştir. Trakionişi, onikoreksis, onikomadezis, onikoliz, koilonişi, punktat veya transvers lökonişi, kırmızı noktalı lunula AA'ya eşlik edebilen diğer tırnak bozukluklarıdır (152).

2.7. Tanı

AA tanısı sıklıkla başka bir tanısal yöntem gereksinim duyulmadan hastanın inspeksiyonu ile klinik olarak konur. Kıl foliküler açıklıklarının izlendiği ve epidermal değişikliğin izlenmediği dairesel veya bunların birleşmesi ile oluşan geniş boyutlu yamalar tipik görünümüdür. Yamaların ortasında kısa, eşit uzunlukta yeni çıkan saçlar bulunabilir. Bunlar başlangıçta beyaz veya sarı renkli olabilir. Ayrıca bu klinik bulguları gösteren alopesik alanların kenarında aktivasyonun göstergesi olan telojen veya distrofik anajen saçlara bağlı çekme testi pozitifliği saptanabilir (153).

Dermoskopi, pigmente veya non-pigmente deri lezyonlarının non-polarize ışık ve yüzey yansımalarını engelleyecek bir sıvı ortamıyla birlikte ya da yansımanın minimal olduğu polarize ışıkla sıvı ortamı kullanılmadan, çeşitli güçteki büyütme sistemleriyle (basit el aleti ya da digital sistemler) birlikte incelendiği, invaziv olmayan bir in vivo tanı

teknikidir. Saç ve saçlı deri dermoskopisi aynı zamanda trikoskopi olarak da adlandırılmaktadır. Son yıllarda tanımlanmış yeni bulgularla dermoskopi AA'nın tanısında önemli bir yardımcı haline gelmiştir. AA'nın trikoskopisinde sarı benekler, deri yüzeyindeki kırık saçları ifade eden siyah benekler (kadaverik saçlar), ünlem saçlar, kümelenmiş vellus kıllar, kırık saçlar, konik ve kuyruk saçlar görülebilir (154). Sarı benekler ve vellus kıllar hastalığın kronisitesi; siyah benekler, ünlem saçlar ve kırık saçlar ise hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (155,156). Sarı benekler sık görülmekle birlikte AA dışında başka hastalıklarda da gözlenebildiğinden tanı koydurucu değildir. Androgenetik alopesi, konjenital hipotrikoz, keryon selsi ve primer skarlı alopesilerin seyrinde de görülebilir. Siyah beneklere özellikle AA ile sıklıkla ayırıcı tanıya giren trikotilomani hastalığında dikkat edilmelidir. Tanı için sarı nokta ve kısa vellus kıllar en sensitif; siyah nokta, ünlem saç ve kırık saç ise en spesifik belirteçlerdir (156).



Şekil 2.1. AA'da dermoskopik bulgular. **A)** Sarı benekler ve kırık saçlar, **B)** Ünlem saç, kırık saçlar ve siyah benekler.

Tanıda bazen trikogram faydalı olabilir. Trikogramda çekim için alopesik alanın kenarındaki saçlar tercih edilmelidir. Trikogramda anajen:telojen ve terminal:vellus kıl oranında azalma görülür. Hızlı ilerleyen AA'da distrofik kıllar %10'dan fazladır. Bunun yanı sıra AA'da kıl shaftlarında yer yer daralmalar izlenebilir. Bazı çok dar alanlar transvers kırılmalara neden olabilir. Bu nedenle yalancı moniletriaks veya trikoşizi görünümüne rastlanabilir. Kıl shaftındaki kırılmalar sonucu kılların uç kısımlarında fırçamsı görünüm olabilir (157). Tüm bunlarla tanı konulamayan olgularda biyopsi tanıyı doğrulamada ve ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların dışlanmasında yardımcıdır.

2.8. Laboratuvar

Tanı için laboratuvar tetkiki gerekmez. Bunun yanı sıra tanıda zorluk çekildiğinde ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkları dışlamak amaçlı nativ inceleme, mantar kültürü, lupus serolojisi ve sifiliz belirteçleri bakılabilir. Yetersiz klinik kanıt nedeni ile eşlik edebilecek otoimmün hastalıkların rutin olarak taranması önerilmemektedir (158). Ancak yaşlı hastalarda ve hastalığın kronik, rekürren ve şiddetli (AT/AU) tiplerinde otoimmün tiroid hastalıkları açısından inceleme önerilmektedir (137).

2.9. Histopatoloji

AA'nın histopatolojik görünümü hastalığın evresine göre 4 farklı şekilde olabilir. Bunlar akut, subakut, kronik ve iyileşme evresi olarak sınıflandırılabilir. Klasik histopatolojik bulgu özellikle anajen folikülleri hedef alan arı sürüsüne benzetilen perifoliküler lenfositik (CD4+ ve CD8+) infiltrasyondur. Bu karakteristik özellik AA'nın akut fazında mevcut olup geç fazlarda görülmeyebilir (159). Lenfositik infiltrat genellikle derin subkutiste yerleşmekte, kök hücrelerinin yerleştiği bölge olan 'tümsek' bölgesi korunmaktadır. Akut fazda görülen diğer histopatolojik bulgular etkilenmiş kıl folikülleri etrafında apoptoz, nekroz, ödem, mikrovezikülasyon ve yabancı cisim granülasyon reaksiyonu olarak sıralanabilir. Bunların dışında etkilenen alanlarda dermal papillaların tepesindeki melanosit harabiyetine bağlı pigment inkontinensi görülebilir. AA'nın herhangi bir evresinde etkilenmiş alanlarda eozinofil sayısının artmış olması tanıya yönlendiren önemli ipuçlarındandır (160). AA'da etkilenmemiş deri ile karşılaştırıldığında toplam folikül sayısı benzerdir veya azalmıştır (161).

Subakut fazda anajen foliküllerin telojen evreye erken geçmesine bağlı olarak anajen: telojen kıl oranında belirgin düşüş vardır. Fazla sayıda katajen kıllara da rastlanabilir. Terminal kıl sayısı düşerken, vellus kıl sayısı artar. Terminal kıl foliküllerinin önceki yerleştiği yerinden subkutise uzanan sklerotik olmayan fibröz yolaklarda lenfositik ve eozinofilik infiltrat görülebilir (160).

Minyatürizasyon ve nanojen (terminal ve vellus kıl arasındaki geçiş evresi) kılların varlığı hastalığın kronik evresinin göstergesidir. Minyatürize anajen foliküller normal vellus foliküllerine göre hafif daha derin yerleşimlidir. Eğer mevcutsa inflamatuvar infiltrat papiller dermiste minyatürize kıl foliküllerinin etrafında olmaya eğilimlidir. Terminal: vellus kıl oranı 1.3:1'e düşer (normali 7:1) (162).

İyileşme evresinde ise hafif inflamasyon vardır ya da hiç yoktur. Terminal: vellus kıl oranı normale döner. Anajen kıl oranı artar (163).

İmmünfloresan incelemede kıl folikülünün aşağı kesiminde bazal membran boyunca C3, Ig G ve Ig M birikimi görülebilir (164).

2.10. Ayırıcı Tanı

Frontal ve vertex yerleşimli klinik tiplerde AA, androjenetik alopesi ile karışabilir. Klinik olarak androjenetik alopeside dökülme göze batacak şekilde belirgin değildir, yavaş gelişimlidir ve çekme testi aktif olmayan dönemlerde AA'nın aksine genellikle negatiftir. Tipik dökülme paterni tanıya yönlendirmede yardımcıdır. Trikoskopide ise AA ile ortak görülebilen sarı beneklerin yanısıra farklı olarak peripiler bulgu ve saçlarda minyatürizasyona bağlı saç shaft farklılıkları görülür. AA'da görülen tipik shafta ait bulgular gözlenmez. Histopatolojik incelemede AA'daki bulgulardan farklı olarak kıl foliküllerinde minyatürizasyon ve anajen: telojen kıl oranında hafif bir azalma görülür. (165).

Çocuklarda en önemli ayırıcı tanı tinea kapitis ve trikotilomanidir. Tinea kapitiste inflamasyon varlığı veya skuamaların gözlenmesi önemlidir. Ancak ayırt etmek için nativ inceleme gerekebilir. Trikotilomanide alopesik alanlar düzensiz veya biçimsiz şekillerde olabilir. Alopesik alanlarda tam olmayan bir saç kaybı mevcuttur. Değişik uzunlukta kırılmış ve kıvrılmış kılların varlığı yüzeyi düzgün olan AA'dan farklı olarak yüzeye düzensizlik katar. Çekme testi trikotilomanide negatiftir (166,167). Ayrıca trikoskopik olarak farklı uzunlukta kırılmış kıllar, kıvrılmış kıllar, trikoptylozis (saçların uç kısmında ikiye ayrılması), seyrek sarı noktalar görülmesi ve ünlem saç görülmemesi trikotilomani lehine düşündürür (168). Çocuklarda yaygın saç kaybı durumunda eğer kuvvetli aile öyküsü alınıyorsa konjenital atrışı ve bazı diğer konjenital shaft hastalıkları ayırıcı tanıda düşünülmelidir (169).

Diffüz AA'yı telojen effluviumdan ayırt etmek zor olabilir. Hikayede telojen effluviuma yönlendirebilecek, hastalığı tetikleyici bir etken bulunabilir. Trikogram incelemede telojen effluviumda telojen saçlar baskın görülürken, diffüz AA'da telojen saçların yanısıra distrofik anajen saçlar bulunur. Telojen effluviumda kıl folikül sayısı normaldir ve kıl folikülü minyatürizasyonu yoktur. Anajen: telojen oranında azalma vardır (170). Trikoskopide kıl shaft farklı olmadan çok sayıda kısa sivri uçlu kıllar görülür (171).

Lupus eritematosus ve sekonder sifiliz ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklardır. Dışlamak için seroloji ve histopatolojik inceleme gerekebilir. Sekonder

sifilizde AA'daki gibi ayrık, düzgün yüzeyli yamaların aksine güve yeniği tarzında alopesik alanlar görülür. Sifilitik alopesiyi AA'dan histopatolojik olarak ayırmak çok güçtür. İsthmus veya peribulbar alanda bol lenfosit, az sayıda eozinofil oluşu veya eozinofil olmayışı ve plazma hücre varlığı sifilitik alopesinin özelliklerindendir (172). Bunların dışında farklı lokalizasyonlarda triangüler alopesi, traksiyonel alopesi, bebeklerde friksiyon alopesisi ve skar bırakan alopesilerin erken dönemi ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklardır (167).

2.11. Prognoz

AA'nın gidişatı ön görülememektedir. Genellikle ataklarla seyretmektedir. Hastaların çoğunluğunda birden fazla atak görülür. Japonya'dan yapılan bir çalışmada az sayıda yaması olan hastalarda 1 yıl içinde kendiliğinden iyileşme oranı %80 olarak bildirilmiştir (1). Kavak ve ark. hastaların %82'sinin 1 yıldan kısa süreli hastalık sürecine sahip olduğunu ve hastaların %74'ünde mevcut atağın ilk atak olduğunu bildirmiştir (21). Hastaların %14-25'inde hastalığın daha yaygın tiplerine (AT/AU) ilerleme görülmekte olup, puberte öncesi başlangıçlı olgularda bu oran %50 olarak saptanmıştır (173).

Prognostik faktörler açısından bakıldığında yaygın tutulum görülmesi ve hastalığın ofiazis tipi kötü prognoz ile ilişkisi en fazla olan faktörlerdir (174). Uzun süreli hastalık, aile öyküsü mevcudiyeti, diğer otoimmün hastalıklar ile birliktelik, tırnak tutulumunun eşlik etmesi, erken yaşta başlangıç ve porto şarabı lekesi varlığı kötü prognoz ile ilişkili diğer faktörlerdir (175). Çocuklarda hastalığın ilk başlangıcı hafif seyretmesine rağmen zamanla kötüleşme eğilimindedir (174). Atopi ile birliktelik kötü prognoz faktörü olarak bildirilmesine rağmen bunu doğrulamayan çalışma da mevcuttur (175). Kavak ve ark'larının çalışmasında uzun süreli hastalık ve ofiazis tip hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunurken, cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı ve aile öyküsü varlığı ilişkili bulunmamıştır (21).

2.12. Tedavi

AA tedavisinde saç çıkışını uyaran birçok tedavi seçeneği mevcut olmakla birlikte hiçbirisi kür sağlayıcı değildir. Tedavilerin etkinliği ile ilgili verilerin çoğu kontrolsüz çalışmalara ve olgu serilerine dayanmaktadır. Kendiliğinden iyileşme oranının yüksek oluşu tedavilerin etkinliğinin değerlendirmesini güçleştirmektedir. Sınırlı tutulumu olan

AA hastalarında 1 yıl içinde kendiliğinden iyileşme oranı %80'e yakındır (1). Bu nedenle az sayıda yamasal lezyonu olan hastalarda izlem yeterli olabilir. AT/AU hastalarında ise uygulanan tüm tedavilere direnç görülebilir.

AA hastalarında tedaviye karar verirken; hastanın yaşı, hastalığın yaygınlığı ve süresi, tutulan bölgenin lokalizasyonu, hastaya ait özellikler (gebelik, emzirme, ek hastalıklar) göz önüne alınmalıdır.

2.12.1. Kortikosteroidler

Tüm uygulama şekillerinde etkileri genel olarak immünsüpresyondur.

İntralezyonel Kortikosteroidler

AA'da intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu (ILKE) ilk olarak 1958 yılında hidrokortizon kullanılarak yapılmıştır (176). Saçlı derinin %50'sinden azının tutulduğu, durağan AA'sı olan erişkin hastalarda ilk tercihtir. Yaygın tutulumlu veya hastalığın hızlı ilerleme gösterdiği hastalarda uygun değildir. Enjeksiyon yerinde ağrı olması nedeni ile 10 yaşın altındaki çocuk hastalarda kullanımı kısıtlıdır. En çok tercih edilen ajan triamsinolon asetonittir. Saçlı deride 5 mg/dl dozunda maksimum bir seansta 3 ml olacak şekilde, kaş, bıyık ve sakalda ise 2,5 mg/ml dozunda uygulanır. Enjeksiyonlar ince kanallı bir enjektör ile 1 cm aralıklarla, 0,1 ml miktarda derin dermal veya yüzeysel subkutan dokuya uygulanır. Enjeksiyonların 4-6 haftada bir tekrarlanması önerilmektedir. Tedaviye 6 ayın sonunda hala yanıt alınamamışsa tedavi sonlandırılmalıdır (1).

İntralezyonel kortikosteroidler AA tedavisinde uzun yıllardır kullanılmasına rağmen etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) azdır (176). Çoğu kendi içinde kontrollü çeşitli çalışmalarda, olguların çoğunda enjeksiyon yerinde başarılı saç çıkışları izlenmiştir (177-182). Dış kök kılıfında tioredoksin redüktaz 1 ekspresyonunun azlığı AA hastalarında tedaviye yanıtı azaltan glikokortikoid direncinin sebebi olabilir (183).

Yan etki olarak uygulama esnasında ağrının yanı sıra, uygulama yerinde geçici atrofi ve telenjektazi gelişebilir. Uygulamanın daha düşük dozlarda yapılması, enjeksiyon sayısının azaltılması ve uygulamanın çok derin yapılmaması ile yan etki riski azaltılabilir. Steril şartlarda ve dikkatli uygulamalara rağmen enfeksiyon gelişimi, hemoraji ve hipopigmentasyon oluşumu görülebilir. Bunun dışında intralezyonel uygulamada bir miktar ilacın damar içine kaçması durumunda akciğer ve beyinde mikroemboliler oluşarak hastada korku hali, taşikardi ve şuur bulanıklığının gelişmesi ile

karakterize Hoigne sendromu, kaş ve yüzün üst yarısına yapılan uygulamalarda santral arter embolisi sonucu körlük ve göze yakın uygulamalarda katarakt ve intraoküler basınçta artış daha nadir görülen yan etkilerdir (184).

Topikal kortikosteroidler

AA tedavisinde topikal kortikosteroidlerin çeşitli formları değişken etkinlik dereceleri ile kullanılmış olup etkinliği konusunda kanıtlar yetersizdir (185-187). Özellikle çocuklar ve az sayıda lezyonu olan hastalarda tercih edilmektedir. Orta veya yüksek potent kortikosteroidler kullanılmaktadır. Okluziv uygulama yapılabilir (188). İntralezyonel steroid enjeksiyonuna haftalar içinde yanıt alınmasına rağmen topikal kortikosteroid ile saç çıkışının sağlanması için daha uzun süre gerekmektedir (189). Uzun süreli topikal uygulamalarda follikülit, telenjektazi ve atrofi görülebilen yan etkiler arasındadır (1).

Sistemik kortikosteroidler

Saç dökülmesi %50'den fazla olan, hastalığın hızlı ilerleme gösterdiği genç hastalarda kullanımı önerilmektedir. Literatürde değişken başarı oranları bildirilmiştir (190-193). Yan etkilerinin fazla oluşu ve ilaç kesildikten sonra nüks oranının yüksek olması sistemik steroid kullanımını sınırlandırmaktadır (193). Prednizonun, 40-60 mg dozda başlanıp, haftada 5 mg azaltılarak kullanılması önerilmektedir. Özellikle çok odaklı, aktif dökülmesi olan, şiddetli AA olgularında intravenöz veya oral pulse steroid kullanımı tavsiye edilmektedir (194). Literatürde pulse kortikosteroid tedavisi ile ilgili olarak çeşitli oral ve intravenöz protokoller bulunmaktadır (intravenöz prednizolon 2g, intravenöz metilprednizolon 250 mg günde iki kez 3 gün boyunca, oral prednizolon 300 mg ayda bir, deksametazon 5 mg haftada iki kez) (194-198). Pulse steroid tedavisinin yan etkileri ve nüks oranının daha az olduğu ve daha kolay tolere edilebildiği bildirilmiştir (195).

2.12.2. Topikal immunoterapi

Dinitroklorobenzen (DNCB), skuarik asid dibütilester (SADBE) ve DCP gibi güçlü kontakt duyarlandırııcıların topikal immunoterapötik etkileri bulunmaktadır. Uluslararası tedavi rehberleri topikal immünoterapi ajanlarını kronik ve yaygın tutulumlu AA olgularında ilk tedavi seçeneği olarak önermektedir (158,199,200).

DNCB: AA tedavisinde ilk kullanılan topikal immünmodülatör olmasına rağmen, mutajenik etkileri nedeniyle kullanımı oldukça sınırlandırılmıştır (201).

SADBE: Güçlü bir duyarlandırııcıdır. Doğal çevrede bulunmadığından diğer kimyasallarla çapraz reaksiyona girmez. Mutajenik değildir. Tüm bu avantajlarına

rağmen, pahalı olması ve asetonda stabil olmaması DCP ye göre daha az tercih sebebidir (158). DCP %2 ile duyarlanma sağlanamayan hastalarda uygulanabilir.

DCP: En çok tercih edilen topikal immünmodulatördür. DPCP tedavisinin etkinliği ile ilgili çalışmalarda %4-85 oranlarında değişebilen farklı sonuçlar bildirilmektedir (202-222). Ancak geniş hasta grubu ile oluşturulmuş Wiseman ve arkadaşlarının çalışmasında AT/AU hastalarında %17,4 etkinlik oranı bildirilmiştir (216). Hastalığın ciddiyeti, süresi, başlangıç yaşının 20 yaşından küçük olması, tırnak tutulumu varlığı, atopi öyküsünün varlığı ve ailede AA öyküsü bulunması tedaviye yanıtı etkileyen kötü prognostik faktörler olarak saptanmıştır (211,216,218,220,221).

DCP kontakt immunoterapisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber farklı teoriler ileri sürülmüştür. En fazla antijenik yarış üzerinde durulmaktadır. Buna göre; bu ajanın topikal kullanımının aynı bölgede ikinci bir antijen sunumuna yol açtığı ve oluşan allerjik reaksiyon sonucu ortamda toplanan supresör T hücrelerinin, otoimmün reaksiyonu spesifik olmayan bir şekilde inhibe ettiği düşünülmektedir (223). Perifoliküler lenfosit apoptozu yaptığı, peribulbar CD4/CD8 oranında azalma yaptığı, folliküler keratinositlerce salınan proinflamatuvar sitokinlerin üretimine engel olduğu ileri sürülen diğer hipotezler arasındadır (224-226). Hoffman ve arkadaşları DCP tedavisi sonrası bazal keratinositlerden IL-10 salındığını ve bu sitokinin lezyonel T lenfositler üzerinde inhibitör etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (227).

DCP tedavisinde haftalık yapılan uygulamadan 24-36 saat sonra tolere edilebilir derecede eritem, skuam ve kaşıntı beklenen ve istenen etkilerdir. Tedavi sonrası görülebilecek yan etkiler arasında büllü veya bülsüz şiddetli ekzematöz reaksiyon, kontakt dermatitin vücuda yayılması, kaşıntı, saçlı deri ve yüzde ödem, servikal ve postaurikular lenfadenopati, postinflamatuvar hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon, vitiligo, eritema multiforme benzeri döküntü ve grip benzeri durum sayılabilir (199). Teratojenik olduğu gösterilmese de gebelikte, emzirme dönemi kullanılması önerilmemektedir.

DCP tedavisine maksimum yanıt alındığında uygulama sıklığı azaltılabilir, tamamen düzelme olduğunda ise tedavi kesilebilir. Uluslararası tedavi rehberlerince 6 aydan sonra tedaviye yanıt yoksa tedavinin sonlandırılması önerilse de hastanın tedaviye yanıtı kabul edilmeden önce 12 veya 18 ay tedavi denenmesini önerenler yayınlar da mevcuttur (215,216,158,199,200). Relaps gelişiminde idame tedavisinin önemi tartışmalı bir konudur. El-Zawahry ve ark. idame tedavisi alanlarda relaps oranını %17.9 almayanlarda ise %57.1 olarak saptamıştır ve relaps oranında idame tedavisinin önemini

belirtmişlerdir (202). Ohlmeier ve arkadaşları da benzer şekilde idame tedavisi almayanlarda relaps oranını anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır (215). Wiseman ve arkadaşları ve Aghaei ve arkadaşları ise relaps oranında idame tedavisi alan ile almayan hastalar arasında anlamlı farklılık olmadığını söylemişlerdir (216, 212).

2.12.3. Minoksidil

Minoksidil ilk olarak antihipertansif ajan olarak geliştirilmiştir. 20 yıldan daha uzun süredir saç hastalıkları tedavisinde kullanılmasına rağmen mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Vazodilatasyonu, angiogenezi ve hücre proliferasyonunu uyarması ve potasyum kanallarını açması olası mekanizmalardır. Bazı yayınlarda minoksidilin immünsüpresif etkilerinin de olduğu bildirilmiştir (199). Dermatolojide kullanılan minoksidil, %2 ve %5'lik solüsyonlar şeklinde olup, çocuklar ve kadınlarda %2'lik formunun kullanılması önerilmektedir. Literatürde doz bağımlı olarak değişken derecede yanıt alınan olgular mevcuttur (228-230). Yaygın tutulumlu formlarda daha az etki bildirilmiştir (231). Minoksidilin tek başına kullanılması yerine topikal antralin veya kortikosteroidlerle kombine edilmesinin daha etkili olduğu öne sürülmüştür (1).

Topikal kullanıldığında sistemik Emilimi minimal olan bir ilaçtır ve yan etkileri az olmasına karşın lokal irritasyon, allerjik kontakt dermatit, fasiyal kıllanma görülebilir. Gebelik ve emzirme durumlarında verilmemelidir (189). Minoksidil köpük formu potansiyel bir irritan olan propilen glikol içermediğinden minoksidil solüsyona göre kaşıntı geliştirme riski daha azdır (232). Sistemik minoksidil kullanımı ile saç çıkışının topikal kullanıma göre daha fazla ve daha hızlı olduğu ancak hipertansif hastalarda refleks taşikardi, ödem, T dalgası değişiklikleri ve perikardial efüzyon gibi ciddi yan etkilere, normotansif hastalarda ise periorbital ödem, parmaklarda şişme, baş ağrısı, depresyon ve letarjiye yol açabileceği bildirilmiştir (189).

2.12.4. Antralin (Ditrinol)

AA tedavisinde kullanımını gösteren az sayıda yayın mevcuttur. Çalışmalarda kontrol grubunun olmayışı etkinliği değerlendirmeyi güçleştirse de kozmetik olarak kabul edilebilir sonuç çalışmaların az bir kısmında alınmıştır (233-235). Etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte hayvan çalışmalarında tedavi bölgelerinde TNF- α ve TNF- β miktarında azalma yaptığı gösterilmiştir (236). Başlangıçta günlük 20-30 dakikalık uygulamalarla başlanarak, daha sonra yavaş yavaş ilacın deride kalma süresi (2 haftalık aralıklarla 10 dakika) artırılarak, %1'lik kremle 1

saat/gün ilaç uygulanmasına ulaşılması önerilmektedir. Ulaşılan bu doz en az 3 ay uygulanmalıdır. Etkili olabilmesi için hafif bir iritasyon oluşmalıdır (158). Uygulama alanı güneşten korunmalıdır.

Ciddi iritasyon, folikülit, bölgesel lenfadenopati olası yan etkiler arasındadır. Saçı boyaması açık renkli saçlarda kullanımı sınırlandırmaktadır. Giysileri boyayabileceği unutulmamalıdır. Gebelerde kontrendikedir (189).

2.12.5. Fotokemoterapi

PUVA (psoralen+ultraviyole A)'nın T hücre fonksiyonunu etkilemenin yanı sıra antijen sunumu ve Langerhans hücrelerini azaltarak kıl follikülüne karşı gelişmiş olan lokal immünolojik atağı baskıladığı düşünülmektedir (184).

PUVA daha çok yaygın AA tedavisinde endikedir. Lokal ve sistemik fototerapinin başarı oranları kontrol grubu olmayan çalışmalarda geniş bir aralıkta değişmektedir. %15 den az veya %70'den fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (237-240). İki geniş retrospektif çalışma AA'da fototerapinin başarı oranının kendiliğinden iyileşme oranlarından daha iyi olmadığını göstermiştir (237,239). Yüksek relaps oranları, RKÇ'ların eksikliği ve uzun süreli tedavi gereksinimi yüzünden deri kanseri gelişme riskinin artması nedeni ile çok tercih edilmemektedir (199).

2.12.6. Diğer fototerapi tedavileri

Literatürde 308-nm excimer lazer ile başarılı sonuç bildiren vaka serileri mevcuttur (241-244). AU ve AT hastalarında yanıt daha azdır (241). Fraksiyonel fototermoliz lazer ile konvensiyonel tedavilere yanıt alınamayan bir hastada tam saç çıkışı gözlenmiştir (245). Kızılötesi radyasyonun tek başına veya konvensiyonel tedavilere adjuvan olarak kullanımı ile belirli oranda başarı bildirilmiş olup, geniş RKÇ'lara ihtiyaç vardır (246,247). Fotodinamik tedavi ise AA hastalarında etkisiz bulunmuştur (248).

2.12.7. Siklosporin (İntralezyonel, topikal, sistemik)

Siklosporin yardımcı T hücre aktivasyonunu inhibe eden ve interferon gama üretimini baskılayan immünsüpresan bir ajandır. Sistemik kullanımda başarı oranı prednizon ile birlikte kullanıldığı bir çalışmada %25 olarak bildirilirken, metilprednizolon ile kombine edildiği başka bir çalışmada ise %76.7 olarak hesaplanmıştır (249,250). Topikal uygulamada ilacın penetrasyonu çok az olmakta ve bu nedenle ilaca bağlı yan etkiler fazla görülmemektedir. Topikal kullanımında insanlarda başarı sağlanamamasına rağmen (251), Verma ve arkadaşları tarafından hayvanlarda yapılan, lipid içinde özel bir

formülasyon kullanarak uygulanan çalışmada başarılı sonuçlar bildirmiştir (252). İntralezyonal kullanımı ile ilgili çok az çalışma vardır. Zeren ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 19 hastanın 18'inde erken kıl çıkışını sağladığını bildirmişlerdir (253).

Siklosporinin başarısını gösteren az sayıda hasta ile yapılmış kontrolsüz çalışmalar ikna edici olmayıp, yan etki profili (nefrotoksisite, immünsüpresyon ve hipertansiyon), yüksek relaps oranları ve uzun süreli tedavi gerekliliği nedeni ile AA tedavisinde sık tercih edilmemektedir (189).

2.12.8. Topikal kalsinörin inhibitörleri

İmmünsüpresif etkilerinden yararlanılmaktadır. Topikal takrolimusun hayvan çalışmasında başarısı gösterilmesine rağmen (254), topikal takrolimus ve pimekrolimus bazı AA vakalarında kullanılmış ancak yüz güldürücü sonuç alınamamıştır (255-257). Başarısızlığın ilacın yetersiz emilimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. AA'da sistemik kullanımının faydalı olmadığı bildirilmiştir (258).

2.12.9. Prostaglandin F2- α analogları

Glokomun prostaglandin F2- α analogları olan latanoprost ve bimatoprost ile tedavisi sonrası yan etki olarak kirpiklerde uzama görülmesi üzerine AA tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür (259). AU'i olan hastaların kirpiklerine uygulama sonucu %40 hastada başarılı yanıt alınırken, literatürde tedavinin etkisiz veya kısmi etkili olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (260-262).

2.12.10. Sulfasalazin

Hem immünsüpresif, hem immünmodülatör etkileri vardır. T hücre proliferasyonunu, antikor üretimini, IL-2, IFN- γ , IL-1, TNF- α ve IL-6'yı baskılar (263). Kontrol grubu olmayan az sayıda çalışmada AA tedavisinde sulfasalazin kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (264-266). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise sulfasalazinin tek başına veya oral kortikosteroidler ile birlikte kullanımına başarılı yanıt alınmıştır (267).

2.12.11. Methotreksat

Retrospektif kontrol grubu olmayan bir çalışmada AT/AU hastalarında 20 mg/gün oral prednizolon ile kombine edilen 20-25 mg/ hafta methotreksat ile hastaların %64'ünde tam iyileşme gözlenmiştir (268). Ancak RKÇ'lara ihtiyaç vardır.

2.12.12. Biyolojik ajanlar

AA, T hücre merkezli otoimmün bir hastalık olduğu için tedavide çeşitli biyolojik ajanlar denenmiştir. Şimdiye kadar olan olgu bildirilerinde AA hastalarında kullanılan biyolojik ajanlara başarılı yanıt bildirilmemiştir (269-271). Bunun yanı sıra başka bir sebeple biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda AA gelişimi bildiren yayınlar mevcuttur (272-274).

2.12.13. Kriyoterapi

Akyol ve ark. çalışmasında 4 hafta süreyle haftalık uygulanan kriyoterapi ile hastaların %77.8'inde tedaviye yanıt bildirilmiştir. Ucuz, hızlı etkili, kolay uygulanabilir ve yan etki insidansının düşük olması nedeni ile tercih edilebilir bir seçenek olduğunu ileri sürmüşlerdir (275). Lei ve ark. çalışmasında ise hastaların %97'sinde alopesik yamaların %60'ında iyileşme izlenmiştir (276).

2.12.14. İnterferon

İntralezyonel interferon alfa tedavisinin AA'lı hastalara 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 alınmadığı gözlenmiştir (277).

2.12.15. İzoprinozin

İzoprinozin immünstimulan ve antiviral etkiye sahip eski bir ilaçtır. Literatürde sistemik tedaviye olumlu veya olumsuz yanıt bildiren vaka bildirilerinin yanı sıra son yıllarda yapılan bir RKÇ'da 12 haftalık süreçte hastaların %50'sinde tamamen iyileşme saptanmıştır (278).

2.12.16. Nikel

İmmünmodulator etkiye sahiptir. Nikel sülfatın topikal kullanımının AA tedavisinde başarılı bulunduğu dair yayın mevcuttur (279).

2.12.17. Çinko aspartat ve biotin

Camacho ve ark. topikal klobetazol propionat ile kombine verilen oral çinko aspartat ve biotin tedavisinin sistemik deflazakort tedavisine göre daha etkili olduğunu bildirmiştir (280).

2.12.18. Selektif Seretonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI)

Stresin hastalığı başlatan bir faktör olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra, AA'lı hastalarda generalize ansiyete bozukluğu ve depresyon başta olmak üzere psikiyatrik hastalık prevelansında artış saptanmıştır (281). Bu nedenle hastaların psikolojik durumlarının değerlendirilmesi, gerekirse psikiyatrik destek tedavisi verilmesi önemlidir. Antidepresanların AA tedavisindeki yerini gösteren geniş RKÇ yoktur. Ruiz-Doblado ve ark. generalize anksiyete ve majör depresyon tanılı 7 kadın hastadan 6'sında sitalopram tedavisi ile belirgin veya orta derecede iyileşme bildirmişlerdir (282). Bir başka çalışmada ise paroksetin ile tedavi sonucu hastaların %75'inde tam veya kısmi yanıt alınmıştır (283).

2.12.19. Hipnoterapi

Willemsen ve ark. hipnoterapi yapılan 21 AA hastasının 12'sinde %75-100 oranında saç çıkışı izlemiştir (284).

2.12.20. Bexaroten

Mekanizmasının immünmodülasyon ve T hücre apoptozunu uyarması yoluyla olduğu düşünülmektedir. Bexaroten %1 jel ile yapılan bir çalışmada hastaların %26'sında tedaviye yanıt gözlenmiştir. Dermal irritasyona neden olabilmektedir (285).

2.12.21. Kapsaisin

Kapsaisin kullanma fikri AA gelişiminde sinir sistemi ve nöropeptidlerin rolünün olduğu teorisinden doğmuştur. Klobetasol 0.05% ile karşılaştırılmalı bir çalışmada hastaların sadece %9.5'inde kozmetik olarak kabul edilebilir saç çıkışı sağlanmakla birlikte klobetasol 0.05% ile anlamlı fark saptanmamıştır (286).

2.12.22. Aromaterapi

Hay ve ark. jojoba yağı, kekik, gül, lavanta ve sedir yağı içeren karışımın plaseboya göre AA tedavisinde daha etkili olduğunu bildirmiştir (287).

2.12.23. Antihistaminik ilaçlar

Antihistaminik ilaçlardan ebastine ve feksofenadinin atopisi bulunan AA hastalarında başarılı kullanımı bildiren vakalar bulunmaktadır (288-291).

2.12.24. Timektomi

Kamada ve ark. multiple sklerozu ve timoması olan AA hastasına timektomi ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi uygulamışlar, timektomiden 4 hafta sonra tüm

lezyonlarda saç çıkışı bildirmişlerdir (292).

2.12.25. Akupunktur

Marufi ve ark. akupunktur tedavisi ile AA hastalarında %74 oranında başarı sağlamıştır (293).

2.12.26. Non-farmakolojik tedaviler

Dermografi

Bir dövme enjektörü yardımı ile ferrik oksit, karbon, titanyum dioksit ve tartrazin kullanılarak renklendirme çalışmalarını tanımlamaktadır (294).

Bugün için AA tedavisinde yukarıda sıralanan tüm bu tedavi ajanları kanıta dayalı tıp uygulamalarına dayanarak kullanılmaktadır (Çizelge 2.4 ve 2.5). Bu amaçla hastaların yaşı, hastalığın yaygınlığı, süresi gibi özellikler ve kanıta dayalı veriler esas alınarak farklı gruplar tarafından oluşturulmuş tedavi rehberleri mevcuttur (Şekil 2.2-2.4) (158,199,200).

Çizelge 2.4. Kanıt derecelendirilmesi (158).

Kanıt Düzeyi	Kanıt Tipi
1++	Yüksek kalite meta-analizler, RKÇ'lardan oluşan sistematik derlemeler, yanlılık riski çok düşük RKÇ'lar
1+	İyi yönetilmiş meta-analizler, RKÇ'lardan oluşan sistematik derlemeler, yanlılık riski düşük RKÇ'lar
1-	Meta-analizler, RKÇ'lardan oluşan sistematik derlemeler, yanlılık riski yüksek RKÇ'lar
2++	Vaka kontrol ve kohort çalışmalardan oluşan yüksek kalite sistematik derlemeler Sonuçlarının şaşırtıcı olması, yanlılık riski veya çalışmada saptanan ilişkinin şans eseri olma riski çok düşük ve yüksek olasılıkla nedensel ilişkinin saptandığı iyi yönetilmiş vaka kontrol ve kohort çalışmaları
2+	Sonuçlarının şaşırtıcı olması, yanlılık riski veya çalışmada saptanan ilişkinin şans eseri olma riski düşük ve makul derecede nedensel ilişkinin saptandığı iyi yönetilmiş vaka kontrol ve kohort çalışmaları
2-	Sonuçlarının şaşırtıcı olması, yanlılık riski, çalışmada saptanan ilişkinin şans eseri olma ve nedensel ilişkinin saptanamama riski yüksek vaka kontrol ve kohort çalışmaları
3	Analitik olmayan çalışmalar (örnek: vaka bildirimleri ve vaka serileri)
4	Uzman görüşü, resmi fikir birliği

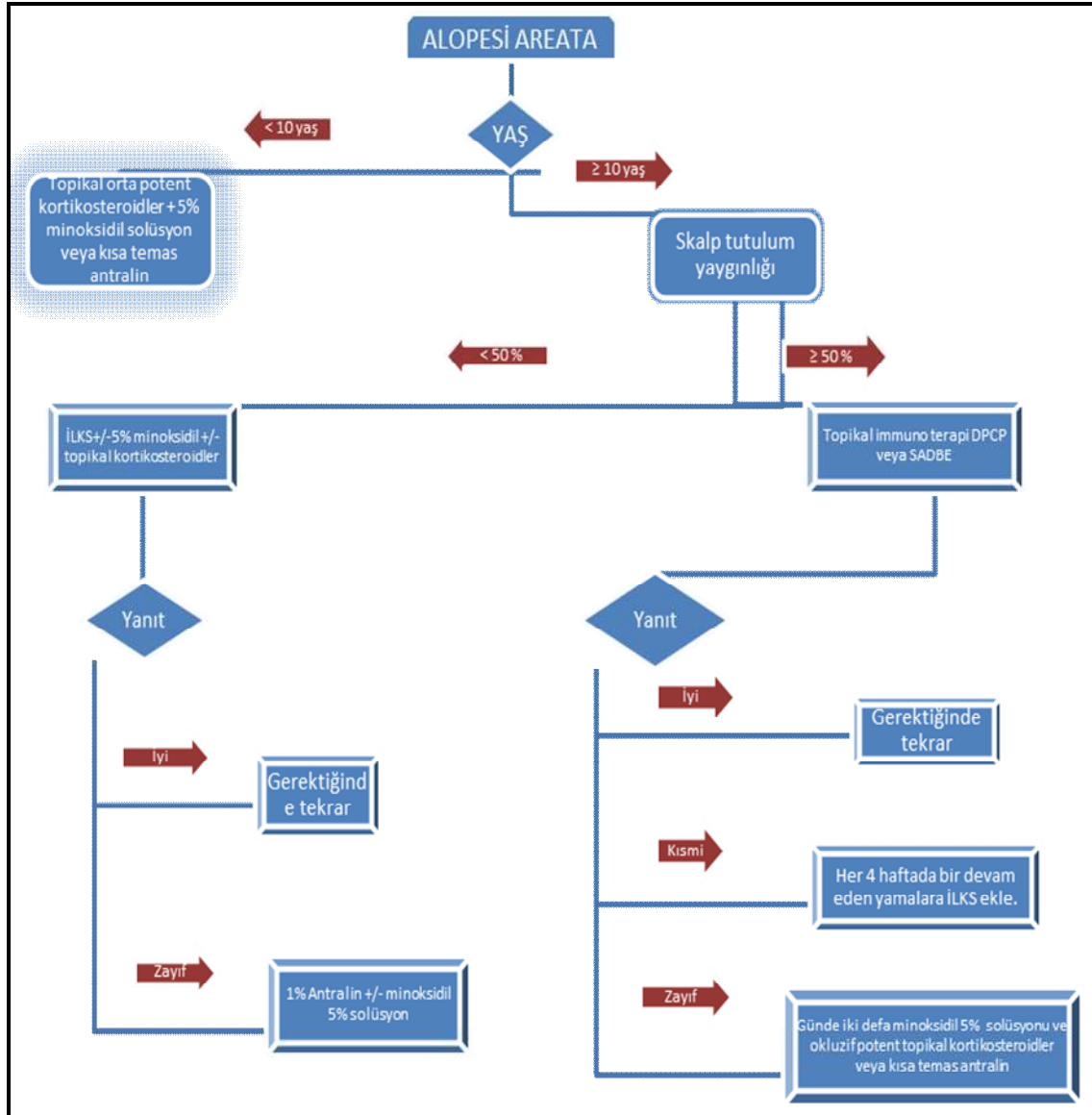
RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

Çizelge 2.5. Kanıt kalitesi (158).

Öneri Düzeyi	Kanıt Tipi
A	• En az bir tane meta-analiz, sistematik derleme veya 1++ RKÇ ve hedef popülasyona direk uygulanabilir • RKÇ’lardan oluşan sistematik derleme veya 1+ çalışmaları içeren kanıt topluluğu, topluma direk uygulanabilir, sonuçlar tutarlı • Ulusal sağlık kurumundan onay görmüş kanıt
B	• 2++ çalışmaları içeren kanıt topluluğu, topluma direk uygulanabilir, sonuçlar tutarlı • 1++ veya 1+ çalışmaların ulaştığı kanıt
C	• 2+ çalışmaları içeren kanıt topluluğu, topluma direk uygulanabilir, sonuçlar tutarlı • 2++ çalışmaların ulaştığı kanıt
D	• 3 veya 4 düzey kanıt • 2+ çalışmaların ulaştığı kanıt • Resmi uzlaşısı
D (Pratik)	Tedavi rehberlerini oluşturan grupların deneyimi

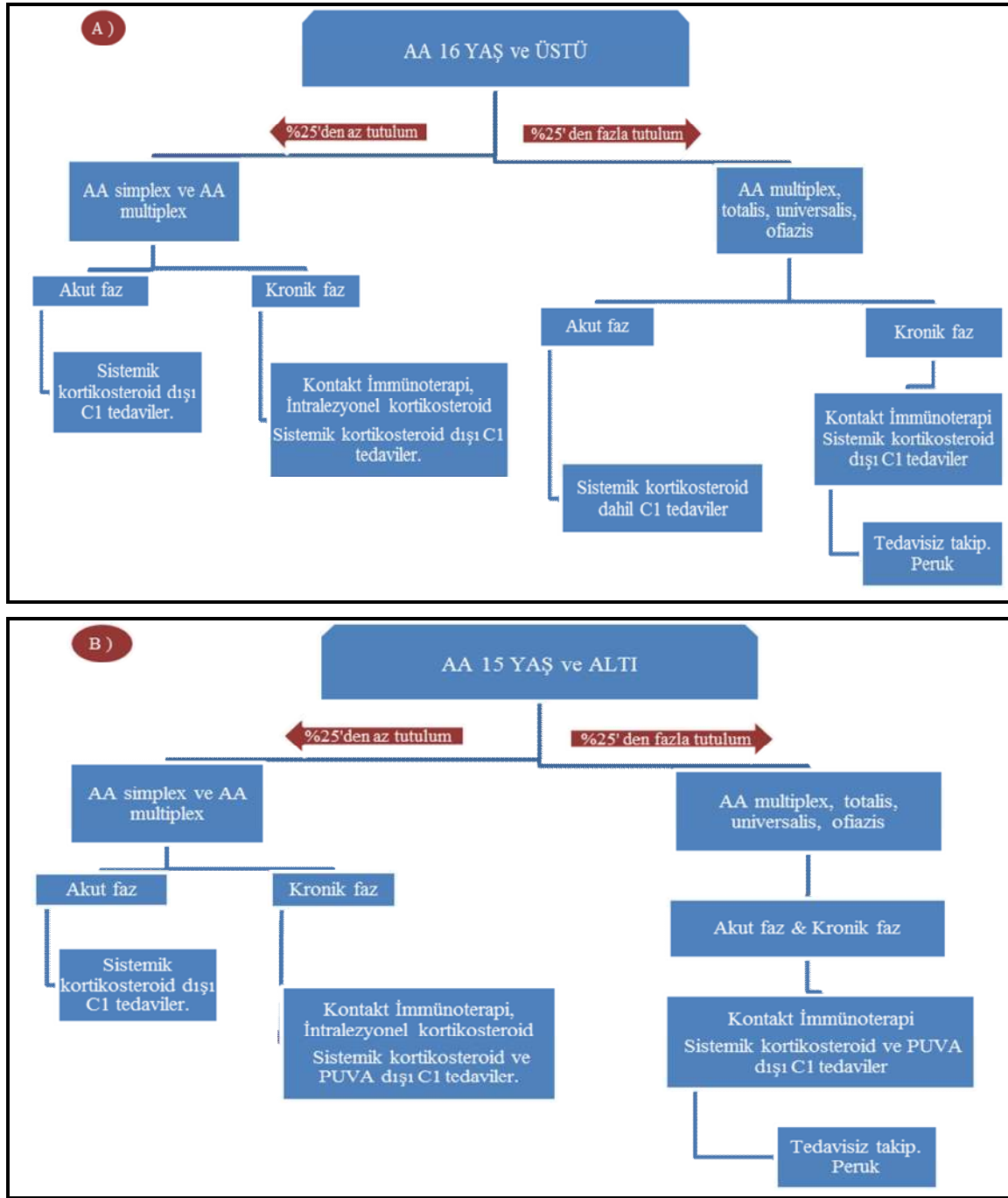
SINIRLI SAYIDA ALOPESİK BÖLGE	YAYGIN ALOPESİK BÖLGELER	AU/AT
İNTRALEZYONEL KS (B)	KONTAKT İMMUNOTERAPİ (B)	KONTAKT İMMUNOTERAPİ (B)
<i>MacDonald Hull ve ark .Guidelines for the management of alopecia areata. Br J Dermatol 2003;149:692-699</i>		
SINIRLI SAYIDA ALOPESİK BÖLGE	YAYGIN ALOPESİK BÖLGELER	AU/AT
İNTRALEZYONEL KS (C)	KONTAKT İMMUNOTERAPİ (C)	KONTAKT İMMUNOTERAPİ (C)
GÜÇLÜ TOPİKAL KS (C)	PERUK (D)	PERUK (D)
<i>Messenger AG et al . British association of dermatologists'guidelines for the management of alopecia areata 2012. Br J Dermatol 2012;166:916-29.</i>		

Şekil 2.2. AA tedavi şeması-1 (158).



Şekil 2.3. AA tedavi şeması-2 (199).

DPCP: Difenilsiklopropenon, İLKS: İntralezyonel kortikosteroid, SADBE: Skuarik asit dibutil ester.



Şekil 2.4. AA tedavi şeması-3. **A)** 16 yaş ve üzeri için AA tedavisi, **B)** 15 yaş ve altı için AA tedavisi (200). PUVA: Psoralen-ultraviyole A tedavisi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif, açık etiketli bir çalışmadır. Çalışmamız tek merkezde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yürütülmüştür. Çalışmanın etik kurul onayı T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu görüşü alınmasını takiben Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Onay tarihi: 26.06.2013, sayı: 032, protokol: 2013.04.0103.012). Bu tez projesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2013.04.0103.012 numara ve 24,387.- TL desteği ile kabul edilmiştir ve malzeme alınımını takiben çalışmaya başlanmıştır.

AA hastalarında DCP ile kontakt immünoterapi tedavisinin etkinliğini ve bu tedavinin IL-17 protein düzeylerine etkisini araştırdığımız bu çalışmamızın ilk bölümünde tedavi öncesi AA hastalarının hastalıklı alanlarından alınan biyopsi örneklerinde ve kontrol grubu olarak kabul edilen saçlı deri örneklerinde IL-17 protein düzeyleri belirlendi. Çalışmanın ikinci bölümünde hastaların tedavi edilen ve edilmeyen hastalıklı bölgeleri bireysel olarak klinik düzelme skorları ile kendi içinde karşılaştırıldı (kendisi ile kontrollü çalışma). Çalışmanın son bölümünde ise hastaların tedavi uygulanan saçlı deri bölgelerinden yeniden biyopsi yapıldı. Bu biyopsi örneklerinde IL-17 protein düzeyleri tekrar belirlendi ve tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldı.

3.1. Gereçler

3.1.1. Hasta grubu

3.1.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Saç Hastalıkları Ünitesi'nde klinik olarak AA tanısı almış, 1 yıldan uzun süreli yakınmaları olan veya 1 yıldan kısa süreli hastalık sürecine sahip olup diğer tedavilere dirençli, 18 yaşından büyük 50 hastanın dahil edilmesi planlandı.

3.1.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

18 yaş altındaki hastalar, son 3 aydır AA ile ilgili herhangi bir topikal veya sistemik tedavi alanlar veya fototerapi uygulananlar, immünsüpresif ilaç kullananlar, kardiyovasküler hastalığı, başka bir aktif inflamatuvar veya bilinen başka bir otoimmün

hastalığı olanlar, vitiligosu olanlar, gebe, emziren veya yakın zamanda gebelik isteği olan kadınlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1.2. Kontrol grubu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Polikliniği'nde saçlı bölge benign lipomatöz neoplazi veya sebace kisti nedeniyle eksizyon yapılan 10 olgunun eksizyon sonrası elde saçlı deri örnekleri kontrol grubu olarak alındı.

Mevcut kriterleri karşılayıp çalışmaya dahil edilen her hasta ve kontrol grubu çalışma hakkında sözlü olarak bilgilendirildi. Hastaların ve kontrol grubunun sözlü onayı alındıktan sonra çalışma hakkında bilgi içeren, hastaların ve kontrollerin çalışmaya katılımını belgeleyen “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzalatıldı (Ek-1).

3.2. Yöntem

3.2.1. Tedavi öncesi hasta grubundan dokuların elde edilmesi

Çalışmanın ilk aşamasında hastaların hastalıktan etkilenmiş saçlı deri bölgelerinden lokal anestezi altında 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile deri örnekleri alındı. Örneklem alanının androgenetik alopesinin görülebileceği bölgeler olmamasına dikkat edildi. Alınan örnekler Western Blot çalışma sürecine kadar kriyo tüpü içerisine konularak sıvı nitrojen tankında saklandı.

3.2.2. Kontrol grubundan dokuların elde edilmesi

Kontrol grubu olarak saçlı deri benign lipomatöz neoplazi veya sebace kist eksizyonu sonrası elde edilen dokuların klinik olarak normal görünümlü, saçlı deri veya saç hastalığı belirtisi göstermeyen kısımları alındı. Bu örneklerin alınmasında da, söz konusu alanın androgenetik alopesinin görülebileceği bölgeler olmamasına dikkat edildi. Alınan örnekler tıpkı hasta grubunda olduğu gibi Western Blot çalışma sürecine kadar kriyo tüpü içerisine konularak sıvı nitrojen tankında saklandı.

3.2.3. Hasta kayıtlarının oluşturulması

Tedavi öncesi hastaların demografik verileri, öz ve soy geçmişleri (eşlik eden hastalıklar, atopik özellikleri, sürekli kullanılan ilaçlar, ailede AA öyküsü varlığı), AA nedeniyle daha önce aldığı tedavileri, yakınmanın seyri ve atak sayısı içeren hastalık sürecine ait verileri ve varsa bu hastalığı nedeniyle daha önce yapılmış olan laboratuvar,

trikogram ve biyopsi tetkikleri sorgulandı. Hastalığın klinik paterni, alopesi lokalizasyonu, saç dökülmesine eşlik eden kaş, kirpik, sakal veya vücut kıllarındaki dökülmelerle birlikte tırnak değişiklikleri ve porto şarabı lekesi varlığı değerlendirildi. Elde edilen veriler 'DCP Uygulaması Hasta Muayene ve İzlem Formu'na kaydedildi (Ek-2). Tedavi verilerini kaydetmek üzere her hasta için 'DCP Tedavi Şeması' oluşturuldu (Ek-3). Ayrıca her hasta için oluşturulan formları içeren ayrı dosyalar düzenlendi.

3.2.4. DCP tedavisi, izlem ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi

3.2.4.1. DCP tedavisi

3.2.4.1.1. DCP solüsyonlarının hazırlanması

DCP solüsyonları Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı tarafından hazırlandı. DCP temas halinde göz ve ciltte, inhale edildiğinde solunum yollarında iritasyon yapan, kronik maruz kalmada alerjik reaksiyonlar, dermatit, kan değerlerinde bozulma ve santral sinir sistemi depresyonuna neden olabilen, ciddi yan etkilere sahip toksik bir maddedir. Bu nedenle laboratuarda DCP çözeltilerinin hazırlanması aşamasında özel güvenlik önlemleri alınarak, laboratuarda çapraz kontaminasyon engellendi ve çözeltiyi hazırlayan personelin ve ortamın korunması sağlandı.

Gözlere teması engellemek için çalışma boyunca, güvenliği Avrupa Standardı EN166'ya uygun koruyucu gözlük ve inhalasyonun engellenmesi için de EN 149'a uygun koruyucu maske kullanıldı. Maddenin cilt ile temasının engellenmesi için Avrupa Standardı EN 374'e uygun, kimyasala dayanıklı, üstün kalite nitril koruyucu eldiven kullanıldı. Çalışma süresince sadece o çalışmada kullanılan vücudun tüm yüzeyini örten koruyucu önlük kullanıldı. Çalışma sonunda tek kullanımlık eldivenler çapraz kontaminasyonu engelleyecek şekilde çıkarıldı ve atıldı. Eller her çalışmanın sonunda sabun ile yıkandı. Çalışma sonunda laboratuvar ortamının havalandırılması sağlandı.

DCP çözeltileri önceden belirlenen konsantrasyonlarda hazırlandı (%0.0001-%2). DCP ışıktan bozulan bir madde olduğu için tüm çalışmalar loş ortamda yapıldı. Hesaplanan miktar DCP hassas terazide tartıldıktan sonra, 10 ml'lik amber renkli balon jöjeler içerisine alındı ve %99.9 saflıkta HPLC grade aseton ile gerekli hacime tamamlandı. Hazırlanan belirli konsantrasyondaki stok çözeltiden, ihtiyaca uygun şekilde istenen konsantrasyonlara aseton ile seyreltme yapıldı. Tartımdan sonraki tüm işlemler

laminar hava kabini içerisinde yapıldı. Hazırlanan çözeltiler uygun saklanma koşulunda farmasötik anlamda 6 ay stabilitesini korumaktadır. Ancak çalışmamızda DCP çözeltileri haftalık olarak hazırlandı. Kullanıldıktan sonra artan DCP çözeltileri uygun koşullarda saklandı.

3.2.4.1.2. DCP solüsyonlarının saklanması

Hazırlanan DCP çözeltileri, farmasötik ürünlerin saklanması için farmakopelerde kayıtlı olan amber renkli tip I borosilikat cam şişeler içerisine alındı ve ağzı sıkıca kapatıldıktan sonra, kırmızı etiket ile etiketlenerek, kullanılmaya kadar ışıktan ve ısıdan korunarak, güçlü oksidan ajanlardan uzak bir şekilde +4°C’de buzdolabı kapağında saklandı. Kırmızı etiket üzerindeki bilgiler DCP çözeltisinin konsantrasyonunu, majistral preparatın hazırlanma tarihini ve ‘haricen kullanınız’ ibaresini içermektedir.

3.2.4.1.3. DCP tedavisinin uygulanması

DCP tedavisi 3 evrede uygulandı (duyarlandırma, doz bulma ve tedavi evresi). Tedavi uygulaması ve yukarıda belirtilen hasta kayıtlarının oluşturulması poliklinik koşullarında araştırmacı tarafından yapıldı (Şekil 3.1). DCP uygulama evrelerinin tümünde hastalardan uygulama sonrası saçlarını 48 saat süre ile yıkamamaları, bu süre sonunda yıkamaları ve ultraviyole ile ilacın etkisizleşmesini engellemek için bu süre boyunca uygulama alanını uygun bir malzeme (şapka, bere, eşarp veya peruk) ile kapamaları istendi.



Şekil 3.1. Çalışma alanı.

3.2.4.1.3.1. Duyarlandırma evresi

Bu evrede DCP'nin %2'lik çözeltisi hastaların saçlı derisi sağ tarafına yama testi ünitesi ile kapalı olarak uygulandı. Uygulama yapılan alanda, 48 saat sonra eritem, vezikül veya bölgesel lenfadenopati gelişmesi duyarlandırmanın başarı ile gerçekleştiğinin göstergesi olarak değerlendirildi. %2'lik DCP uygulaması sonrası oluşan reaksiyonun şiddeti kaydedildi. İlk duyarlanma sonrasında reaksiyon varsa, oluşan reaksiyon hafif, orta ve şiddetli reaksiyon olarak üçe ayrıldı. Lenfadenopati gelişimi not edildi (Ek-3).

3.2.4.1.3.1. Doz bulma evresi

Başarılı duyarlandırmadan 2 hafta sonra tedavinin ikinci evresi olan doz bulma evresine geçildi. Tedaviler her aşamada, çalışmanın son noktasına kadar hep saçlı deri sağ yarısına uygulandı. Doz bulma evresinde etkin doz bulununcaya kadar farklı konsantrasyonlardaki DCP (%0.0001-%2), düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona doğru gidecek şekilde 2x2 cm²'lik tekli, ikili, üçlü ve dördü kadranlara uygulandı. Doz artışları birer haftalık aralarla yapıldı. Uygulamalar pamuk uçlu aplikatör yardımı ile 10-20 saniye süre ile friksiyon şeklinde uygulandı. Uygulamalar saçlı deride 3 dakika bekletildi ve sonrasında kuru pamuk ile silindi. DCP çözeltisinin doz bulma evresinde ilk olarak %0.0001'lik konsantrasyon uygulandı. Kontrollerde reaksiyon yoksa bir üst konsantrasyona çıkıldı. Uygulanabilecek en yüksek konsantrasyon %2 olarak belirlendi. Uygulama yapılan alanda 24-48 saat devam eden ekzamatöz reaksiyon (eritem, skuam ve kaşıntı) geliştiren en küçük konsantrasyon etkin doz olarak kabul edildi.

3.2.4.1.3.2. Tedavi evresi

Tedavi evresinde hastaların saçlı derilerinin sağ yarısında saçların dökük olduğu alanlara uygun bulunan dozla tam uygulama yapıldı. Saçlı deri sol yarı tasarlanan tez çalışması dışında da DCP tedavisinin alışlageldik kullanımında önerilen tedavinin etkinliğinin değerlendirilebilmesi ve kendiliğinden iyileşmenin dışlanması için kontrol amaçlı tedavisiz bırakıldı. Uygulamalar haftalık olarak yapıldı. Tedavi evresinde eğer etkin bulunan doza karşı reaksiyon değişir ise tekrar etkin dozu bulmak için reaksiyondaki değişime göre bir alt ya da bir üst doza geçildi, etkin doz tekrar arandı. Deride daha şiddetli reaksiyon olduğunu gösteren bül oluşumu ve sulantı durumunda tedaviye ara verildi ve birer haftalık aralıklarla hasta tekrar değerlendirildi. İstenilen

reaksiyon elde edildiğinde tedavi dozu bu doz kabul edildi ve tedaviye bu dozdan devam edildi. 6 ay sonunda tedaviye yanıt alınamayan hastalarda uygulama sonlandırıldı. Saçlı deri sağ yarısında kozmetik olarak kabul edilebilir saç çıkışı izlenen hastalarda tüm saçlı deriye uygulamaya geçildi ve sonrasında idame tedavisi önerildi.

3.2.4.2. İzlem

Tedavi takibinde hastalar her uygulama öncesinde iyileşme ve yan etkiler açısından kontrol edildi ve hazırlanan formlara kayıtları yapıldı. İyileşmenin değerlendirilmesinde ise ayda bir kez klinik ve dermoskopik olarak yeni saç çıkışı olup olmadığı ve hastalık aktivite bulgularının varlığı not edildi, “Alopesi ciddiyet skoru” (SALT skor) ve iyileşme yüzdesi hesaplanarak DCP tedavi şemasına kaydedildi (Ek-3). Hastaların tedavi öncesinde, tedavi sırasında aylık ve 24 haftalık tedavi sonrasında resimleri çekildi.

3.2.4.3. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi

Tedavi öncesi hastaların saç kaybı, Alopesi Areata Araştırmaları Değerlendirme Rehberi’ne (Alopesi Areata Investigational Assessment Guideline) uygun olarak değerlendirildi (295). Bu rehber göre, hastaların saçlı deri alopesi tutulum yüzdesi SALT skoru ile hesaplandı.

SALT Skorunun Hesaplanması (Ek-4)

Ulusal Alopecia Areata Vakfı çalışma komitesinin hazırladığı SALT skora göre saçlı deri, tepe bölgesi (saçlı deri yüzeyinin 40%’i); saçlı deri sağ tarafı (saçlı deri yüzeyinin 18%’i); saçlı deri sol tarafı (saçlı deri yüzeyinin 18%’i); saçlı deri arka tarafı (saçlı deri yüzeyinin 24%’ü) olmak üzere 4 ana bölgeye bölünmüştür. Bu bölgelerden herhangi birindeki saç kaybının yüzdesi, saç kaybı yüzdesi ile bu bölgedeki saçlı deri alanının yüzdesi ile çarpımından bulunmaktadır. SALT skoru yukarıda bahsedilen bütün bölgelerdeki saç kaybı yüzdesinin toplamıdır (296).

Hastalar başlangıçtaki SALT skorlarına göre S0’dan S5’e kadar gruplandırıldı (Çizelge 3.1.) (295). Buna göre;

Çizelge 3.1. SALT skor gruplandırılması.

Kıl Kaybı Yüzdesi	Skor
Kıl kaybı yok	S0
< %25 kıl kaybı	S1
%25-49 kıl kaybı	S2
%50-74 kıl kaybı	S3
%75-99 kıl kaybı	S4
75-95% kıl kaybı	S4-a
96-99% kıl kaybı	S4-b
%100 kıl kaybı	S5

İyileşme yüzdesi ise aşağıdaki formül ile hesaplandı (295):

$$\frac{\text{Başlangıçtaki SALT değeri} - \text{Yeni hesaplanan SALT değeri}}{\text{Başlangıçtaki SALT değeri}} \times 100$$

İyileşme yüzdesi hesaplandıktan sonra skorlama Çizelge 3.2’de gösterildiği şekilde yapıldı (295).

Çizelge 3.2. İyileşme skoru gruplandırılması.

İyileşme Yüzdesi	Skor
İyileşme yok veya daha kötü	A0
%1-%24 iyileşme	A1
%25-%49 iyileşme	A2
%50-%74 iyileşme	A3
%75-%99 iyileşme	A4
%100 iyileşme	A5

Altı aylık tedavi sonrasında iyileşme yüzdesi %90 ve üzerinde ise tam yanıt, %50-89 arasında kısmi yanıt, %10-49 arasında düşük yanıt ve %10 altında ise tedaviye yanıtızsız olarak değerlendirildi.

3.2.5. Tedavi sonrası hasta grubundan dokuların elde edilmesi

Tedavinin 24. haftasından önce A3 ve üzeri yanıt alınan hastalarda belirtilen yanıt alındığı anda, kalan hastalara ise tedavinin 24. haftasında, hastaların DCP tedavisi öncesi biyopsi yapılan saçlı deri bölgelerinin 1 cm yanından lokal anestezi altında 4 mm’lik punch biyopsi aleti ile kontrol biyopsi örnekleri alındı. Alınan örnekler Western Blot çalışma sürecine kadar kriyo tüpü içerisine konularak sıvı nitrojen tankında saklandı.

3.2.6. SDS - Poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE) ve Western blot

AA hasta grubundan tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan biyopsi örneklerine ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan temin edilen kontrol grubu biyopsi örneklerine IL-17 protein ekspresyonunu değerlendirmek için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı tarafından Western blot analizi yapıldı.

Kontrol grubu, tedavi öncesi ve tedavi sonrasına ait insan deri örnekleri, 0.2 gr dokuya 600 µl lysis buffer ve 10 µl proteaz inhibitör kokteyli eklenerek 1 saat inkübe edildi. Bunu takiben sonikatör kullanılarak homojenize edildi. Tüm örneklerden, 10000 g'de, +4°C'de 30 dakika santrifüj edilerek süpernatant kısımları -20°C'de saklanmak üzere, protein lizatları hazırlandı. Dokuların içerdiği protein miktarları BCA (Bicinchoninic acid assay) kiti kullanılarak tespit edildi. Elektroforezden önce, numuneler 5 dakika 100°C sıcaklığındaki suda kaynatıldı. Jel elektroforezi için %10'luk poliakrilamid jel hazırlandı. Her kuyucuğa 20 mikrolitre örnek, protein miktarları eşit olacak şekilde yüklendi ve Mini protean sistem III tankının içine yerleştirildi. Mini protean sistem III tankına elektroforez solüsyonu eklenerek, tank güç kaynağına bağlandı. Proteinler güç kaynağı aracılığı ile 100 Volt, 50 miliamperde 80-100 dakika elektroforez edildi.

Proteinlerin jelde yürütülmesinin ardından, PVDF membran üstte ve altta 3'er adet filtre kağıdı olacak şekilde sandviç biçiminde hazırlandı. PVDF membran üzerine proteinleri içeren jel konularak hazırlanan sandviç Mini protean III sistemindeki tank blot içerisine alındı. Mini protean III tankına transfer solüsyonu eklendi ve +4°C'de gece boyu proteinlerin membrana transfer olması sağlandı. Proteinlerin PVDF membrana transferinden sonra elde edilen membranlar, Tris tuz solüsyonu (TBS) ile hazırlanan %5'lik yağsız süt tozu ile oda ısısında 1 saat çalkalayıcı üzerinde bloklandı. Bloklama solüsyonuna ayrıca %0.1 Tween-20 ilave edildi. Bloklamanın ardından membranlar TBS-T ile 15 dk yıkandı. Membranlar, 1/500 dilüsyonda %5'lik BSA (Bovine serum albumin) içerisinde hazırlanmış IL-17 (İnterlökin 17) (Cat no: Abcam 79056) primer antikoru ve 1/4000 dilüsyonda %5'lik süt tozunda hazırlanmış Beta aktin primer antikoru kullanılarak +40°C'de gece boyu karıştırıcı üzerinde inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında TBS-T ile 1 saat boyunca 10 dakikada bir TBS-T solüsyonu yenilenerek yıkama yapıldı. Membranlar, 1/3000 dilüsyonda %5'lik süt tozu ile hazırlanmış keçi anti-tavşan IgG horseradish peroksidaz (HRP) konjuge sekonder antikor (Cat no: Vector PI 1000) ile oda sıcaklığında karıştırıcı üzerinde 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında

TBS-T ile 1 saat boyunca 10 dakikada bir TBS-T solüsyonu yenilenerek yıkama yapıldı. Membran SuperSignal Chemiluminisans (CL) - HRP substrat sistemi (Cat no: Thermo scientific 34080) ile 5 dakika inkübe edildi ve sonrasında karanlık oda içerisinde membranlardaki sinyaller hiperfilme aktarıldı. Film developer ve fiksatiften geçirildi ve distile su ile yıkanıp kurutuldu.

3.3. İstatistiksel Analiz

Hastalara ve tedavi sürecine ait verilerin istatistiksel analizleri SPSS (version 15.0) istatistiksel paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur. Nitel değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde yüzdeler, nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ise ortalama $\pm$ standart sapma kullanılmıştır.

Western blot sonuçları Image J (versiyon 1.47) programı kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel değerlendirme Sigma Plot programı (versiyon 12) kullanılarak ve One-way Anova testi uygulanarak yapılmış, tüm değerler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, AA hastalarında tedavi öncesi hastalıktan etkilenmiş alandan alınan biyopsi örneklerinde elde edilen değerler ile kontrol grubundan elde edilen değerler arasındaki fark, tedavi sonrasında alınan biyopsi örneklerinde elde edilen değerler ile kontrol grubundan elde edilen değerler arasındaki fark ve hastalık tipi, aktivitesi, süresi ve yaygınlığına göre oluşturulmuş grupların tedavi öncesi biyopsi örneklerinde elde edilen değerler ile kontrol grubundan elde edilen değerler arasındaki fark 't' test ile, tedavi öncesi AA hastalarında hastalıktan etkilenmiş alandan alınan biyopsi örneklerinde elde edilen değerler ile terminal kıl çıkışı izlenen olgulardaki tedavi sonrası elde edilen değerler arasındaki fark eşleştirilmiş iki grup arasındaki farkların testi (paired-samples "t" test) ile karşılaştırılmıştır. Analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 ($p < 0,05$) olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastalara Ait Bulgular

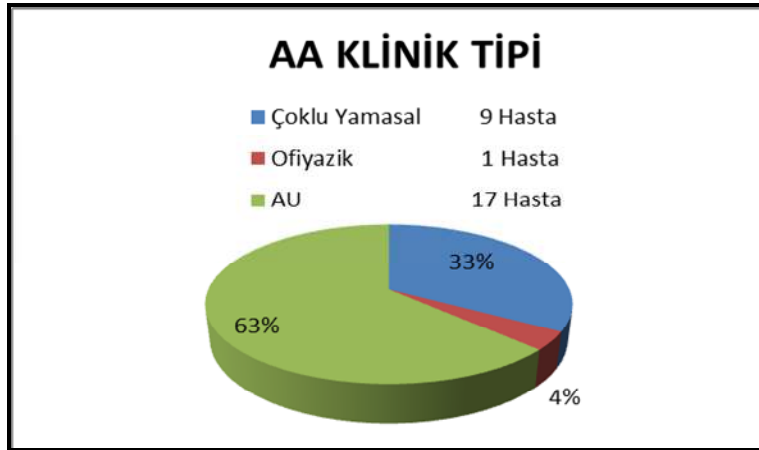
Çalışmamıza 27'si (%54) kadın, 23'ü (%46) erkek olmak üzere toplam 50 hasta dahil edildi. Çalışmamızın ilk aşamasının gerektirdiği üzere, her hafta 10 hastanın biyopsi işlemi gerçekleştirilecek şekilde randevular ayarlandı. Ancak hastaların bir kısmı biyopsi randevularına gelmediğinden, çalışmamız 13'ü kadın (%48,1), 14'ü erkek (%51,9) olmak üzere toplam 27 hasta ile yürütüldü. Hastaların yaşları 21 ve 54 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $32,70 \pm 8,72$ olarak hesaplandı. Hastalık süresi en az 2 yıl, en çok 30 yıl olmak üzere, ortalaması $13,15 \pm 8,69$ yıl olarak saptandı. AA, hastaların 13'ünde (%48,1) 20 yaşından önce, 14'ünde (%51,9) 20 yaşından sonra başlangıç göstermekteydi. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı $19,93 \pm 9,93$ olarak hesaplandı (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Çalışmaya alınan hastaların yaş ve hastalık seyirleri (n: hasta sayısı, Ort: ortalama, SS: standart sapma).

	n	Ort.	SS	Minimum	Maximum
Yaş	27	32,70	8,72	21	54
Başlangıç yaşı	27	19,93	9,93	2	39
Hastalık süresi	27	13,15	8,69	2	30

Hastalığın 4 hastada (%14,8) ataklar halinde, 7 hastada (%25,9) ilerleyici, 16 hastada (%59,2) kronik persistan seyir gösterdiği saptandı. Onbir hasta (%40,7) aktif dönemde (son 3 ayda yeni lezyon çıkışı olan veya mevcut lezyonların boyutunda büyüme olan), 16 hasta (%59,2) ise stabil dönemde (son 1 yılda yeni lezyon çıkışı olmayan ve mevcut lezyonların boyutunda büyüme olmayan) hastalık sürecine sahipti.

AA 9 hastada (%33,3) çoklu yamasal, 1 hastada (%3,7) ofiyazik, 17 hastada (%62,9) ise AU klinik tipindeydi (Şekil 4.1). Çalışmada AT hastası bulunmamaktaydı. Bir hasta dışındaki diğer 26 hastada (%96,2) saç dökülmesine kaş, kirpik, sakal, bıyık veya gövde kıllarında da dökülme eşlik etmekteydi.



Şekil 4.1. AA klinik tipine göre dağılım (AU: Alopesi universalis).

Saçlı derideki alopesik alan yüzdesi (SALT skor) 2 hastada (%7,4) %0-24, 5 hastada (%18,5) %25-49, 3 hastada (%11,1) %50-74 ve 17 hastada (%62,9) %100 olarak saptandı (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Hastaların saçlı deri alopesik alan yüzdesi dağılımı.

Tutulum Yüzdesi	%0-24	%25-49	%50-74	%75-99	%100
Hasta Sayısı	2	5	3	0	17

Yedi (%25,9) hastada tırnak tutulumu mevcuttu. Bu hastalardan 5 tanesinin tırnağında pitting, 2 tanesinde trakionişi saptandı. Altı hastada (%22,2) porto şarabı lekesi mevcuttu.

Üç hastada (%11,1) kişisel atopi öyküsü mevcuttu. Üç hastada depresyon tanısı bulunmaktaydı ve bununla ilgili olarak SSRI kullanımı mevcuttu.

Bir hasta dışında diğer 26 hastada (%96,2) daha önce saç hastalığı ile ilgili en az bir ilaç kullanımı mevcuttu. 11 hastada (%40,7) sistemik ilaç (10 hasta sistemik kortikosteroid, 2 hasta siklosporin, 1 hasta metotreksat), 19 hastada (%70,3) topikal ilaç (9 hasta topikal kortikosteroid, 1 hasta antralin, 5 hasta minoksidil, 12 hasta bitkisel ajanlar), 15 hastada (%55,5) ILKE kullanım öyküsü saptandı. On hasta (%37) ise fototerapi tedavisi almıştı (Bkz. Çizelge 4.4).

Hastaların 8 tanesinin (%29,6) ailesinde en az bir AA öyküsü vardı. Bunlardan 2'sinde 1. derece, diğerlerinde 2 veya daha yüksek dereceden akrabalık mevcuttu.

Hastaların çoğunda total saç kaybı nedeni ile çekme testi yapılabilen yamasal veya ofiyazik tip 10 hastanın 3'ünde alopesik yamalar etrafında pozitiflik saptandı.

Yirmiyedi hastanın 22'sinde (%81,4) yapılan dermoskopik muayenede AA hastalığına ait anormal dermoskopik bulgular saptandı. Bu bulgular Çizelge 10'da özetlenmiştir. Dermoskopik bulgular arasından kadeverik saç (siyah benek), ünlem saç ve kırık saç hastalık aktivitesi gösteren bulgular olarak kabul edilirken, sarı benek ve vellus kıllar kronisite bulgusu olarak değerlendirildi. Beş hastada sarı benek, 10 hastada kadeverik saç, 2 hastada ünlem saç, 9 hastada kırık saç ve 8 hastada vellus kıllar mevcuttu. On hastada (%37) hastalığın kronisitesine ait bulgular, 12 hastada (%44,4) ise hastalık aktivitesine ilişkin bulgular saptandı (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Hastaların dermoskopik bulguları. Dermoskopik bakıda aktivite bulguları gri renk, kronisite bulguları beyaz renk ile gösterilmiştir.

HASTA NO	KADAVERİK SAÇ (SIYAH BENEK)	UNLEM SAÇ	KIRIK SAÇ	SARI BENEK	VELLUS KIL
1				+	
2					+
3					+
4				+	+
5					+
6	+	+	+		
7					+
8	+				
9					+
10	+				
11			+		
12	+		+		
13					
14	+	+	+		
15	+		+		
16				+	
17					
18			+		
19	+		+		
20	+		+		
21	+		+		
22				+	+
23				+	+
24					
25	+				
26					
27					

Çalışmaya aldığımız olguların saç ünitesi dosya kayıtlarından elde edilen verilere göre toplam 13 hastada Ig E düzeyleri değerlendirildi (Ig E normal düzeyi: 0-100 kU/L). Bu 13 hastadan 4'ünde Ig E düzeylerinin yüksek olduğu saptandı.

4.2. DCP Duyarlanma ve Etkin Doza Ulaşılması Aşamasına Ait Bulgular

DCP ile duyarlanma ofiyazik tip AA hastası olan 2 olguda oksipital alana, kalan 25 hastada parietal alana yapıldı. İlk uygulama ile oluşturulan duyarlanma sırasında 6 hastada şiddetli lokal reaksiyon ve 21 hastada hafif-orta şiddette reaksiyon saptandı.

Duyarlanma sonrasında etkin doz bulma aşamasına geçildi. Dört hasta etkin doza ulaşamadan tedaviden çıktı. Kalan 23 hastada etkin tedavi dozuna (hafif ekzamatöz reaksiyon oluşturan doz) ulaşmak için geçen süre en az 3 hafta, en çok 9 hafta olmak üzere ortalama $4,70 \pm 1,72$ hafta olarak hesaplandı. Tedavi süresince etkinlik azalırsa bir üst doza geçildi. Benzer şekilde reaksiyonun şiddetli seyrettiği durumlarda bir alt doza inildi. Bu şekilde etkin doza ulaşma aşamasını tamamlayan 23 hastanın 18'inde doz değişikliği yapılırken, 5 hastada etkin bulunan doz tedavi süresinin sonuna kadar aynı şekilde uygulandı. Etkin doz olarak en az %0,0001, en fazla %0,5 konsantrasyon olarak bulundu. Etkin doz ortalaması $0,13 \pm 0,16$ olarak hesaplandı (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Etkin doz ve etkin doza ulaşılma süresi.

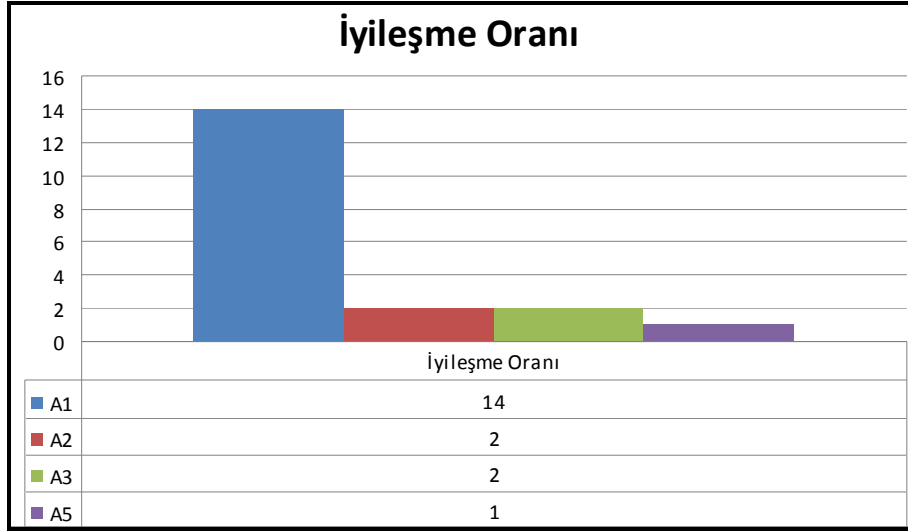
	n	Ort.	SS	Minimum	Maximum
Etkin doz*	23	0,13	0,16	0,0001	0,5
Etkin doz süresi*	23	4,70	1,72	3	9

* Sadece etkin doz bulma aşamasını tamamlayanlar dahil edilmiştir.

4.3. DCP Tedavi Aşamasına Ait Bulgular

Dokuz hasta il dışına taşınma veya ekonomik nedenlerle tedavi merkezine ulaşım sıkıntısı yüzünden, tedavi süresini tamamlamadan kendi istekleri ile tedaviden çıktı. 4 hasta henüz etkin doz bulamadan, diğer 5 hasta ise tedavinin 2, 4, 7, 8 ve 18. haftalarında tedaviden çıktı.

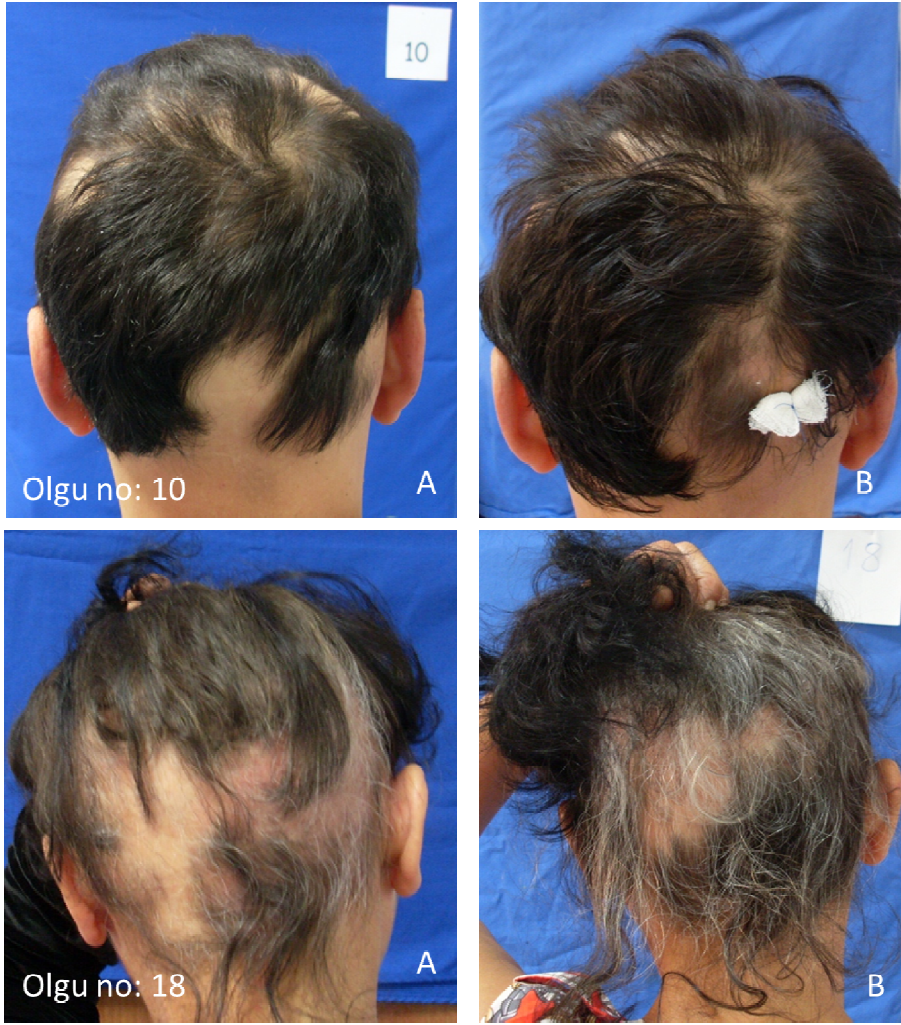
Tedaviye devam eden 18 hasta ve tedaviye yanıt alınmasına rağmen tedaviyi 18. haftasında bırakan 1 hasta (hasta no:6) iyileşme değerlendirilmesine alındı. Ondokuz hastanın 17'sinde (%89.4) vellus kıl gelişimi, 15 hastada (%78.9) terminal kıl gelişimi gözlemlendi. Tedavinin 24. haftasında yapılan değerlendirmede iyileşme oranı 10 hastada (%84.2) A1 (%1-%24 iyileşme), 2 hastada A2 (%5-%49 iyileşme), 2 hastada (%10,5) A3 (%50-%74 iyileşme), 1 hastada (%5.2) A5 (%100 iyileşme) olarak saptandı. Beş hastada (%26,3) kozmetik olarak kabul edilebilir düzeyde saç çıkışı izlendi. İyileşme yüzdelerine göre bakıldığında 1 hastada (%5.26) tam yanıt, 2 hastada (%10.52) kısmi yanıt, 2 hastada (%10.52) düşük yanıt alındı. On dört hasta (%73.68) tedaviye yanıtızsız kabul edildi.



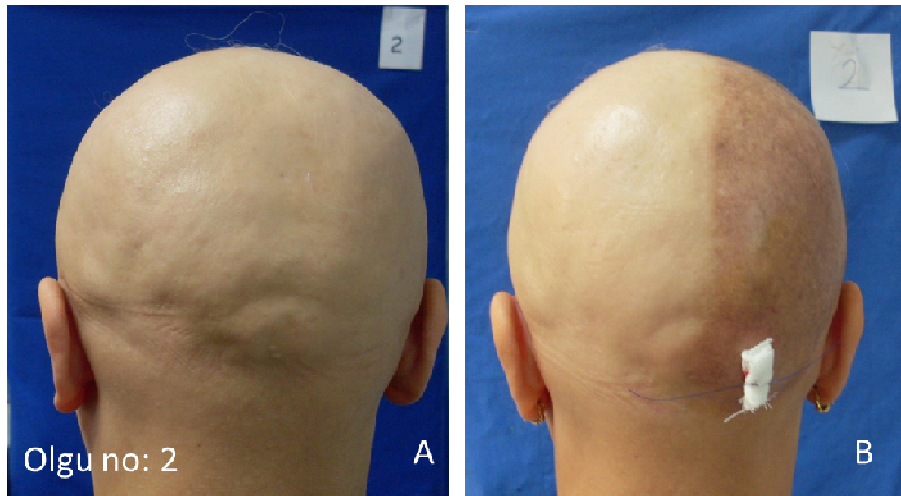
Şekil 4.2. DCP tedavisi sonrası iyileşme oranı dağılımı.



Şekil 4.3. DCP tedavisine yanıt alınan hasta örnekleri. **A)** Tedavi öncesi **B)** Tedavi sonrası.



Şekil 4.3 (Devam). DCP tedavisine yanıt alınan hasta örnekleri. **A)** Tedavi öncesi, **B)** Tedavi sonrası.



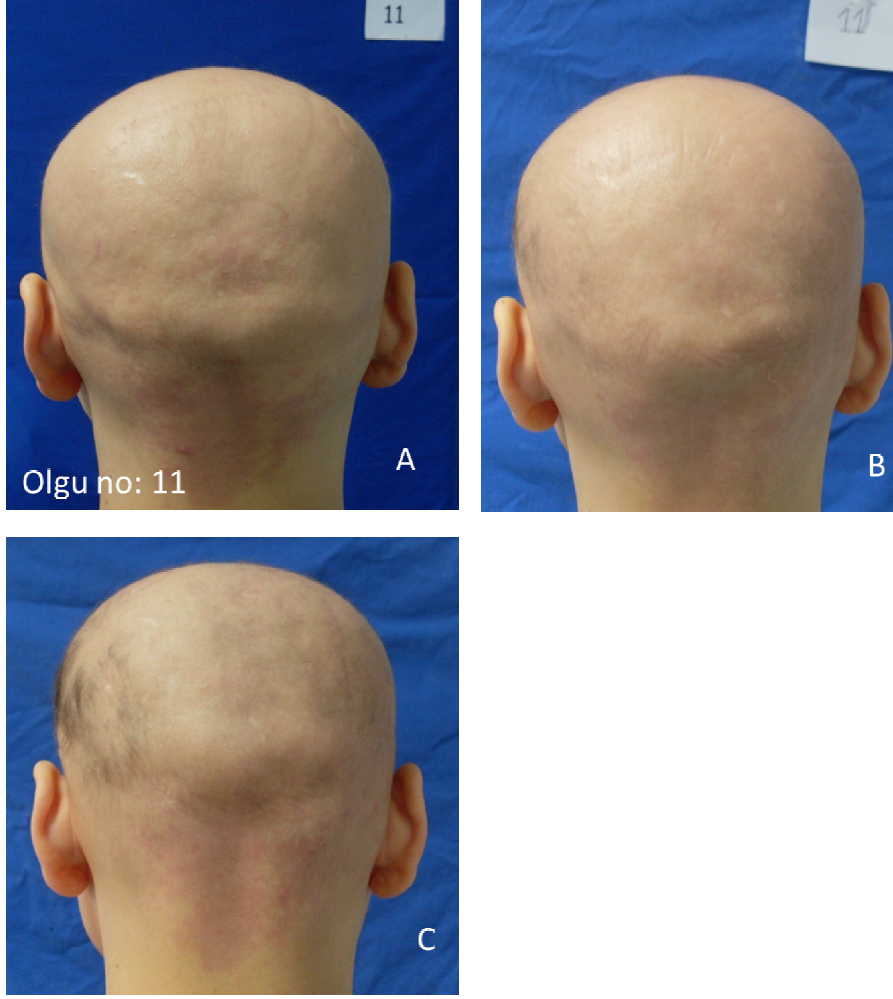
Şekil 4.4. DCP tedavisi sonrası terminal kıl gelişimi izlenmeyen ve uygulama yerinde hiperpigmentasyon gelişen bir hastamız. **A)** Tedavi öncesi, **B)** Tedavi sonrası.



Şekil 4.5. DCP tedavisi sonrası vellus ve terminal kıl gelişimi izlenmeyen ve tedavi süresince hastalığı progresyon gösteren bir hastamız. **A)** Tedavi öncesi, **B)** Tedavi sonrası.

Tedaviye yanıt alınan hastalarda ilk yanıt alınma zamanı en erken 4. hafta, en geç 14. hafta olarak saptandı. Tedaviye ilk yanıt alınma zamanı ortalaması $9,4 \pm 3,85$ hafta bulundu.

Tedaviye yanıtı değerlendirilen 19 hastanın 6'sında (%31.57) tedavi edilen alan dışındaki saçlı deri bölgeleri ve/veya vücudun diğer bölgelerinde değişen oranlarda kıl çıkışları gözlemlendi. İki hastada tedavinin 6. ve 18. haftasında saçlı deri sol tarafta, 1 hastada tedavinin 22. haftasında kaşta, 1 hastada tedavinin 13. haftasında vücut kıllarında, 1 hastada tedavinin 20. haftasında hem kaş hem de vücut kıllarında, 1 hastada ise tedavinin 12. haftasında saçlı deri sol tarafta, 23. haftasında ise kaşta çıkış izlendi.



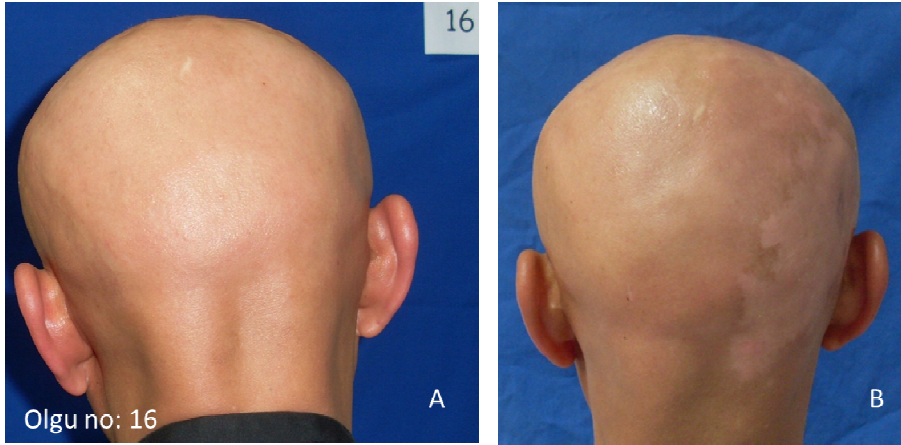
Şekil 4.6. DCP tedavisinin 3. ayından itibaren saçlı deri sol yarıda daha belirgin olmak üzere saçlı deri her iki yarıda da terminal kıl gelişimi gelişen bir hastamız. **A)** Tedavi öncesi, **B)** DCP tedavisinin 3. ayı, **C)** DCP tedavisinin 6. ayı.



Şekil 4.7. DCP tedavisinin 2. ayından itibaren saçlı deri sağ yarıda daha belirgin olmak üzere saçlı deri her iki yarıda da terminal kıl gelişimi gelişen bir hastamız. **A)** Tedavi öncesi, **B)** DCP tedavisinin 3. ayı, **C)** Çift taraflı uygulamaya geçildikten sonra 3., toplamda DCP tedavisinin 6. ayı.

Yirmidört haftalık tedavi sonrası terminal kıl gelişimi izlenmeyen hastalarda tedavi sonlandırılırken, kozmetik olarak yanıtsız kabul edilse de A1 iyileşme gösteren hastalarda ve tedaviye yanıt alınan hastalarda DCP uygulamasına devam edildi. A1 iyileşme gözlenen 3 hastada tedavinin 28, 16. ve 15. haftalarında, A3 iyileşme gözlenen 1 hastada tedavinin 28. haftasında relaps gelişti. A5 yanıt alınan hasta 28 haftalık tedavi sonrasında tedaviden çıkartıldı. İdame tedavisi almayan hastanın 2 aylık takip sürecinde relaps gelişmedi.

Doz bulma veya tedavi aşamasında 18 hastanın 10'unda (%37) şiddetli ekzema veya bül oluşumu izlenirken, 9'unda (%33,3) oksipital lenfadenopati gelişti. Dört hastada (%14,8) gövde ve ekstremitelerde eritemli, kaşıntılı ekzematize lezyonlar oluştu. Bir hastada boyun bölgesinde, 1 hastada ise saçlı deride püstüller gelişti. Bir hastada uygulama alanında saçlı deride fronkül gelişti. İki hastada (%7,4) uygulama alanında postinflamatuar hiperpigmentasyon oluştu. 3 hastada (%11,1) şiddetli lokal reaksiyon sonrasında postinflamatuar hipopigmentasyon gelişti. Bir hastanın 6. ayındaki kontrolünde ellerde ve saçlı deride vitiligo saptandı. Tedaviye yanıt alınamayan bu hastada tedavi sonlandırıldı. Vitiligo gelişen hasta hariç diğer hastalarda DCP tedavisi dozu atlanarak veya azaltılarak oluşan yan etkinin gerilemesi beklendi. Sistemik semptom hiçbir hastada ortaya çıkmadı.



Şekil 4.8. DCP tedavisi sonrası vitiligo gelişen hastamız. **A)** Tedavi öncesi, **B)** Tedavi sonrası.

Çizelge 4.5. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi sonuçları.

No	Yaş	Cins	Hast. süresi (yıl)	Hast. Baş. yaşı	Hast. seyri	Son 3 ayda aktivite	AA klinik tipi	SALT skor (%)	Kaş/ kirpik/ vücut kıl kaybı varlığı	Tımak tutulum varlığı	Porto şarabı lekesi varlığı	Ailede AA öyküsü varlığı	Atopi öyküsü varlığı	IgE yükseklği varlığı	Varsa daha önceki tedavileri	DCP ilk duyulanma şiddeti	DCP tedavi süresi (hafta)	T.S terminal kıl gelişimi	T . S vellus kıl gelişimi	İyileşme yüzdesi*	Tedavi alanı dışında kıl gelişimi	Tedavi sırasında veya takiplerinde relaps	Biopsi Hafta
1	26	K	5	>20	P	YOK	AU	100	VAR	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	M,Ss,Mtx,S,P	Hafif-Orta	34	VAR	VAR	A1	VAR	YOK	24
2	32	K	30	≤20	P	YOK	AU	100	VAR	VAR	YOK	YOK	YOK	YOK	Ss,PU,İls	Şiddetli	28	YOK	VAR	A1	YOK	YOK	24
3	54	K	15	>20	P	YOK	AU	100	VAR	YOK	YOK	YOK	VAR	YOK	Ss	Şiddetli	7	---	---	---	---	---	BY
4	32	K	20	≤20	P	YOK	AU	100	VAR	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	Ts,PU,İls	Hafif-Orta	32	VAR	VAR	A1	YOK	YOK	24
5	26	K	16	≤20	P	YOK	AU	100	VAR	VAR	YOK	YOK	YOK	YOK	Ts	Hafif-Orta	32	VAR	VAR	A1	VAR	VAR	24
6	35	E	20	≤20	İ	VAR	Y	50-74	YOK	YOK	VAR	VAR	VAR	VAR	Ts,İls	Hafif-Orta	18	VAR	VAR	A2	YOK	YOK	BY
7	23	K	10	≤20	P	YOK	AU	100	VAR	YOK	VAR	YOK	YOK	YOK	B,Ss,PU,İls	Hafif-Orta	32	VAR	VAR	A1	YOK	VAR	24
8	37	E	4	>20	P	YOK	AU	100	VAR	YOK	YOK	YOK	YOK	KY	B	Hafif-Orta	8	---	---	---	---	---	BY
9	32	E	4	>20	P	YOK	AU	100	YOK	VAR	YOK	YOK	YOK	KY	PU	Hafif-Orta	32	VAR	VAR	A3	VAR	VAR	16
10	40	E	15	>20	İ	VAR	Y	25-49	YOK	VAR	YOK	YOK	VAR	VAR	PU,İls	Şiddetli	24	VAR	VAR	A2	YOK	YOK	24
11	21	K	10	≤20	P	YOK	AU	100	VAR	YOK	VAR	VAR	YOK	YOK	B,PU	Hafif-Orta	30	VAR	VAR	A1	VAR	YOK	24
12	32	E	6	>20	A	VAR	Y	50-74	YOK	YOK	VAR	YOK	YOK	KY	B,Ss	Hafif-Orta	28	VAR	VAR	A5	VAR	YOK	17
13	38	E	22	≤20	P	YOK	AU	100	VAR	YOK	YOK	YOK	YOK	KY	İls	Hafif-orta	4	---	---	---	---	---	BY
14	25	E	2	>20	A	VAR	Y	0-24	VAR	YOK	YOK	YOK	YOK	VAR	B, Ss,İls	Şiddetli	0	---	---	---	---	---	BY
15	27	E	21	≤20	A	VAR	Y	25-49	YOK	YOK	VAR	YOK	YOK	KY		Hafif-Orta	0	---	---	---	---	---	BY
16	26	E	13	≤20	P	YOK	AU	100	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	KY	Ts,B,S,PU	Hafif-Orta	25	YOK	YOK	A0	YOK	YOK	24
17	24	K	10	≤20	P	YOK	AU	100	VAR	YOK	YOK	VAR	YOK	KY	M,İls	Şiddetli	32	VAR	VAR	A1	YOK	YOK	24
18	49	K	30	>20	İ	VAR	Y	25-49	VAR	YOK	YOK	VAR	YOK	VAR	PU,İls	Hafif-Orta	32	VAR	VAR	A3	YOK	YOK	20
19	32	E	20	≤20	İ	VAR	AU	100	YOK	VAR	YOK	YOK	YOK	KY	Ts,B,Ss	Hafif-Orta	32	YOK	VAR	A1	YOK	YOK	24
20	37	K	3	>20	P	YOK	AU	100	VAR	YOK	YOK	VAR	YOK	KY	Ts,B,A,Ss,İls	Hafif-Orta	29	VAR	VAR	A1	VAR	VAR	24
21	36	E	25	≤20	İ	VAR	Y	25-49	YOK	YOK	YOK	VAR	YOK	YOK	Ts,B,Ss,İls	Hafif-Orta	24	YOK	YOK	A0	YOK	YOK	BY
22	52	K	22	>20	P	YOK	AU	100	VAR	YOK	YOK	YOK	YOK	KY	B	Şiddetli	28	VAR	VAR	A1	YOK	YOK	24
23	27	E	4	>20	P	YOK	AU	100	VAR	VAR	YOK	YOK	YOK	KY	Ss,İls	Hafif-Orta	8	---	---	---	---	---	BY
24	26	K	2	>20	İ	VAR	AU	100	VAR	YOK	YOK	YOK	YOK	KY	Ts	Hafif-Orta	0	---	---	---	---	---	BY
25	35	K	8	>20	P	YOK	Y	50-74	VAR	YOK	YOK	YOK	YOK	KY	Ts,B,M,PU,İls	Hafif-Orta	18	VAR	VAR	A1	YOK	YOK	18
26	22	E	15	≤20	İ	VAR	O	0-24	YOK	YOK	VAR	VAR	YOK	YOK	B,M,İls	Hafif-Orta	18	VAR	VAR	A1	YOK	YOK	18
27	37	E	3	>20	A	VAR	Y	25-49	VAR	YOK	YOK	YOK	YOK	KY	M, İls	Hafif-Orta	0	---	---	---	---	---	BY

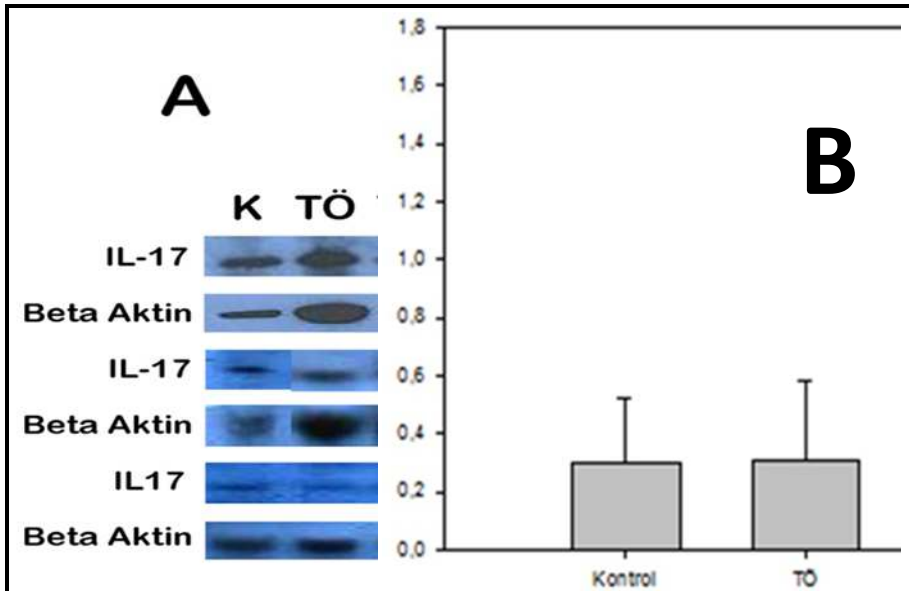
AA: alopesi areata, E: erkek, K: kadın, İ: İlerleyici seyir, A: Ataklar ve düzelmeler halinde seyir, P: Kronik persistan seyir, AU: Alopesi universalis, Y: Yamasal, O: Ofiyazik, KY: Kayıt yok, Ts: Topikal steroid, A: Antralin, M:Minoksidil, B:Bitkisel tedavi, Ss: Sistemik,steroid, S:Siklosporin, Mtx:Metotreksat, PU: PUVA, İls: İntralezyonel steroid,T.S:Tedavi sonrası, --- : hasta tedavi süresini tamamlamaması nedeni ile değerlendirilememiştir, * Bkz. Tablo 7, BY: Biyopsi yapılmadı.

4.4. Biyopsi Örneklerinin Değerlendirilmesine Ait Bulgular

DCP tedavisi öncesi biyopsi işlemini kabul eden 27 hastanın, hastalıktan etkilenmiş saçlı deri bölgelerinden biyopsi örnekleri alındı. Tedaviye devam eden 18 hastadan sadece bir hasta biyopsiyi kabul etmedi. 17 hastanın 3 tanesinden A3 ve üzeri yanıt vermeleri nedeni ile tedavinin 24. haftasından önce (16. 17. ve 20. haftalarda), 2 tanesinden tedaviye geç başlamaları nedeni ile tedavinin 18. haftasında ve kalan hastalardan tedavinin 24. haftasında, tedavinin uygulandığı saçlı deri bölgelerinden tekrar biyopsi örnekleri alındı. Kontrol grubu olarak Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan saçlı deri benign lipomatöz neoplazi veya sebace kist eksizyonu sonrası elde edilen, klinik olarak normal görünümlü 10 saçlı deri materyali temin edildi.

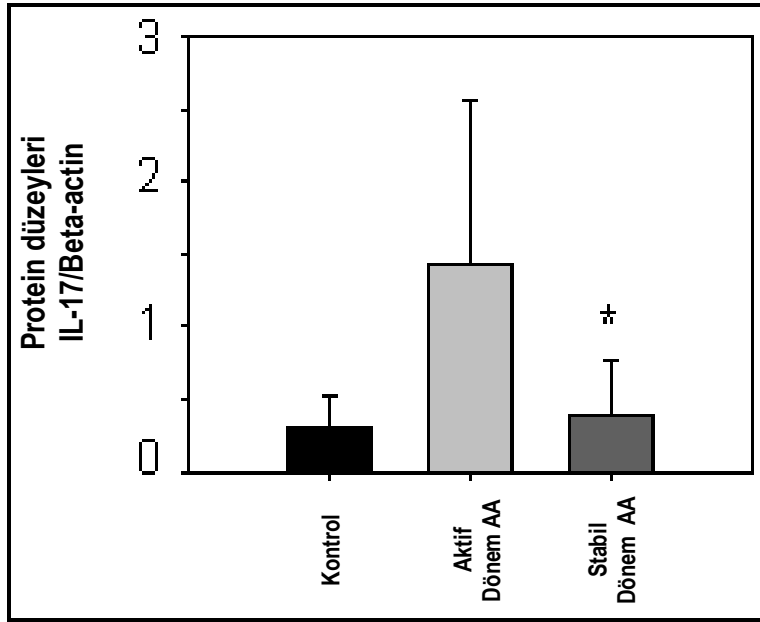
DCP tedavi öncesi hastalardan alınan 27 biyopsi örneğinden 9 tanesinde, tedavi sonrası hastalardan alınan 17 biyopsi örneğinden 4 tanesinde ve kontrol grubu olarak temin edilen 10 biyopsi örneğinden 5 tanesinde elde edilen protein miktarları IL-17 protein seviyelerinin belirlenmesi için yeterli bulunamadı.

Çalışmamızın sonucunda değerlendirmeye alınan 18 AA hastasının tedavi öncesi saçlı deri biyopsi örneklerinde ortalama IL-17 protein değeri, 5 kontrol grubu olgusunun ortalama değerine göre yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,05$).



Şekil 4.9. Hasta ve kontrol örneklerine ait IL-17 ekspresyonları. **A)** Kontrol ve tedavi öncesi hasta örneklerine ait IL-17 ekspresyonları (Beta Aktin: İnternal kontrol), **B)** Kontrol ve tedavi öncesi hasta örneklerine ait IL-17/ Beta aktin değerleri. K: Kontrol, TÖ: Tedavi öncesi.

Hastalığı aktif dönemde olan 7 hastanın IL-17 protein ortalanca değeri, hastalığı stabil dönemdeki 11 hastaya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,024$). Hastalığı aktif dönemde olan ve stabil dönemde olan hastaların ortalama IL-17 protein seviyeleri ise kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,058$; $p=1,000$) (Şekil 4.10, Çizelge 4.6).

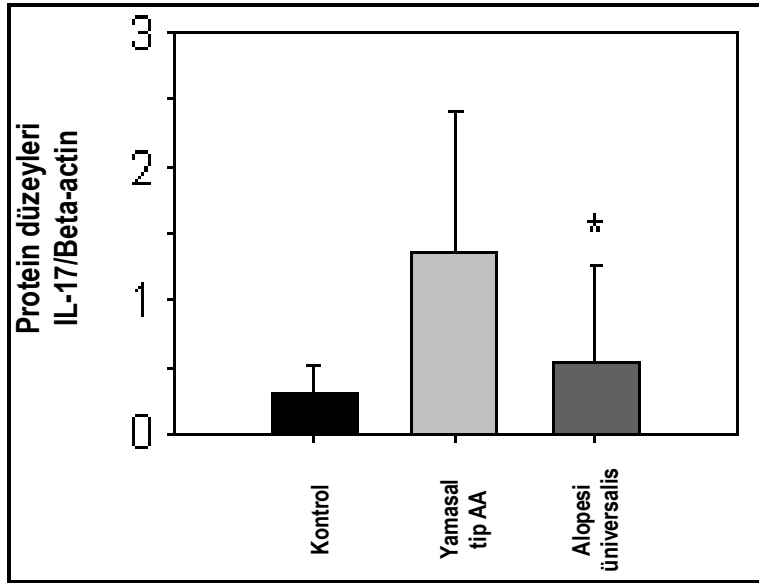


Şekil 4.10. Kontrol, aktif ve stabil dönem hasta örneklerine ait tedavi öncesi IL-17/ Beta aktin değerleri.

Çizelge 4.6. Kontrol, aktif ve stabil dönemdeki hastaların tedavi öncesi IL-17 protein düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler.

Grup	N	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum
Aktif dönem	7	1,421	1,140	0,949	0,104	3,297
Stabil dönem	11	0,398	0,369	0,226	0,0597	1,149
Kontrol	5	0,302	0,225	0,159	0,106	0,595

Yamasal tip kliniğine sahip 6 hastanın tedavi öncesi IL-17 protein ortanca değeri, 11 AU hastasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,039$). Yamasal tip kliniğe sahip hastaların ve AU hastalarının tedavi öncesi IL-17 seviyeleri ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,055$; $p=0,465$) (Şekil 4.11, Çizelge 4.7).

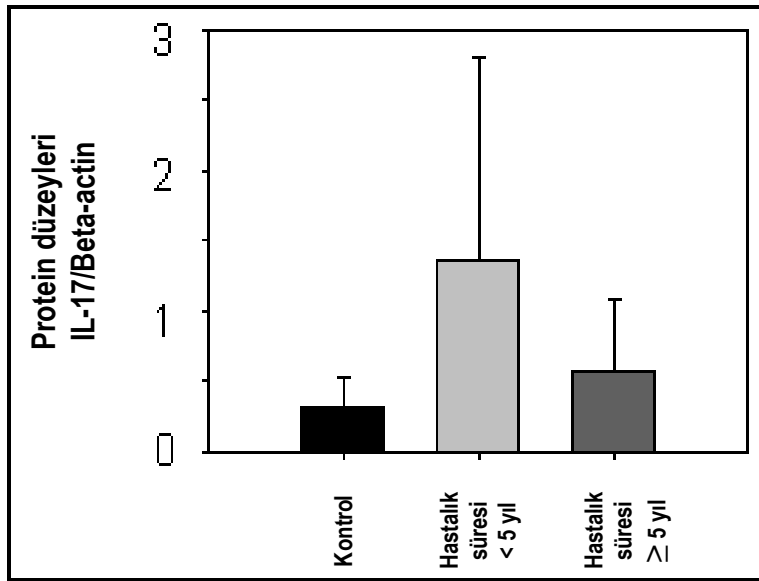


Şekil 4.11. Kontrol, yamasal tip ve alopesi üniversalis hasta örneklerine ait tedavi öncesi IL-17/ Beta aktin değerleri.

Çizelge 4.7. Kontrol, yamasal tip AA ve alopesi üniversalis hastalarının tedavi öncesi IL-17 protein düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler.

Grup	N	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum
Yamasal tip AA	6	1,358	1,045	0,921	0,485	3,297
Alopesi üniversalis	11	0,552	0,717	0,226	0,0597	2,439
Kontrol	5	0,302	0,225	0,159	0,106	0,595

Hastalık süresi 5 yıldan az olan 5 hastanın ve 5 yıl ve üzeri olan 13 hastanın tedavi öncesi IL-17 protein ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,693$). Hastalık süresi 5 yıldan az olan hastaların ortalama IL-17 protein değerleri ve 5 yıl ve üzeri olan hastaların ortalama IL-17 protein değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,690, 0,258$) (Şekil 4.12, Çizelge 4.8).

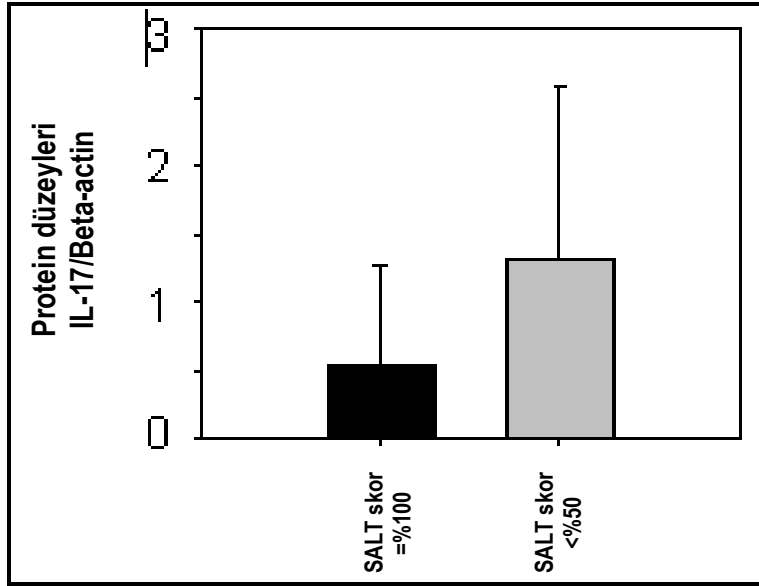


Şekil 4.12. Kontrol, hastalık süresi 5 yıldan az olan ve 5 yıl ve üzeri olan hasta örneklerine ait tedavi öncesi IL-17/ Beta aktin değerleri.

Çizelge 4.8. Kontrol, hastalık süresi 5 yıldan az olan ve 5 yıl ve üzeri olan hastaların tedavi öncesi IL-17 protein düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler.

Grup	N	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum
Hastalık süresi < 5 yıl	5	1,365	1,450	0,949	0,0597	3,297
Hastalık süresi ≥ 5 yıl	13	0,577	0,498	0,607	0,0829	1,780
Kontrol	5	0,302	0,225	0,159	0,106	0,595

SALT skoru %100 olan 11 hastanın ve %50'den az olan 5 hastanın tedavi öncesi IL-17 protein ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,141$) (Şekil 4.13, Çizelge 4.9).

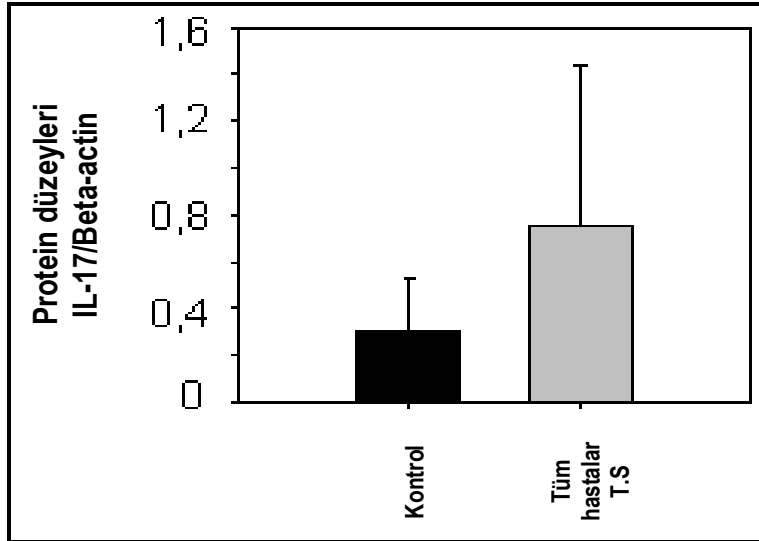


Şekil 4.13. SALT skoru %100 olan ve %50'den az olan hasta örneklerine ait tedavi öncesi IL-17/ Beta aktin değerleri.

Çizelge 4.9. SALT skoru %100 olan ve %50'den az olan hastaların tedavi öncesi IL-17 protein düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler.

Grup	N	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum
SALT skor = %100	11	0,552	0,717	0,226	0,0597	2,439
SALT skor < %50	5	1,323	1,268	0,949	0,104	3,297

Onüç hastanın tedavi sonrası elde edilen biyopsi örneklerindeki ortalama IL-17 protein değeri, kontrol grubu ortalama değerine göre yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,05$) (Şekil 4.14, Çizelge 4.10).

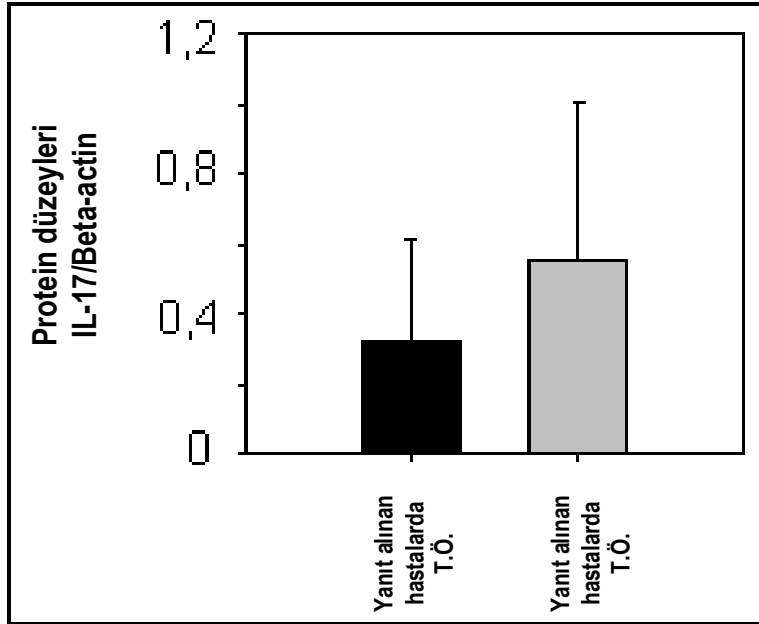


Şekil 4.14. Kontrol grubunun IL-17/Beta aktin değerleri ve tedavi sonrası protein düzeyleri ölçülebilen tüm hastaların tedavi sonrasına ait IL-17/ Beta aktin değerleri. T.S: Tedavi sonrası

Çizelge 4.10. Kontrol grubunun ve tedavi sonrası protein düzeyleri ölçülebilen tüm hastaların tedavi sonrası IL-17 protein düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler.

Grup	N	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum
Tüm hastalar T.S.	13	0,747	0,688	0,552	0,0419	2,531
Kontrol	5	0,302	0,225	0,159	0,106	0,595

Tedavi sonrası terminal kıl çıkışı izlenen 13 hastanın tedavi sonrası ortalama IL-17 protein değeri, aynı hastaların tedavi öncesindeki ortalama değerine göre yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,138$) (Şekil 4.5, Çizelge 4.11).



Şekil 4.15. Tedavi sonrası terminal kıl çıkışı izlenen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-17/ Beta aktin değerleri T.Ö: Tedavi öncesi, T.S: Tedavi sonrası.

Çizelge 4.11. Tedavi sonrası terminal kıl çıkışı izlenen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-17 protein düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler. T.Ö: Tedavi öncesi, T.S: Tedavi sonrası.

Grup	N	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum
Yanıt alınan hastalarda T.Ö.	11	0,327	0,284	0,104	0,0597	0,746
Yanıt alınan hastalarda T.S.	11	0,557	0,449	0,437	0,0419	2,531

5. TARTIŞMA

AA ile Th17 yolağı ilişkisi üzere sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Psorizis ve vitiligonun Th17 yolağı ile ilişkisinin ortaya konulması ve AA, vitiligo ve psoriazisin birliktelik gösterebiliyor olması bu üç hastalığın patogenezinde benzer immünolojik bozuklukların rol oynayabileceğini düşündürmüştür (128-132). Lew ve ark. AA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre IL-17RA gen polimorfizminde anlamlı artış bildirmeleri hastalığın patogenezinde Th 17 yolağının rolünü araştıran çalışmalara yön vermiş ve hız kazandırmıştır (127).

Tembhre ve ark. 51 aktif dönemdeki AA hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, AA hastalarının serum örneklerinde kontrol grubuna göre IL17-A seviyelerini anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlar, dolayısı ile hastalığın patogenezinde Th17 yolağının görevi olabileceğini düşünmüşlerdir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, AA klinik tipi, süresi ve yama sayısı, ailede AA öyküsü varlığı ve diğer otoimmün hastalıkların birlikteliği ile serum IL-17 A seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. IL-17 A serum ortanca değerini hastalığın yaygın tutulumlu klinik tiplerinde daha yüksek bulmuşlar ancak saptadıkları ilişki sınırda anlamlı bulunmuştur (3). Tanemura ve ark. 4 AA hastasının saçlı deri biyopsi örneklerinde, dermiste perifoliküler alanda Th17 hücrelerinin saptandığını bildirmişlerdir (126). Kontrol grubunun olmadığı, sınırlı sayıda hasta ile yapılan bu çalışma sadece perifoliküler alanda Th 17 hücrelerinin varlığından bahsedebilmekte olup Th 17 hücrelerinin miktarı ve normal popülasyona göre farklılığı konusunda yorum yapamamaktadır. Tojo ve ark. AA hastalarında lezyonel deride IL-17 üreten T hücrelerde artış bildirmişlerdir. IL-17 üreten T hücrelerdeki birikimi daha çok kıl folikülleri etrafında saptarken, IFN- γ üreten hücrelerdeki artışı özellikle intersitisyel dermiste gözlemlenmeleri, çalışmacılara AA patogenezinde IL-17 üreten T hücrelerin IFN- γ üreten hücrelere göre daha önemli role sahip olduğunu düşündürmüştür. Akut diffüz ve total alopesi (ADTA) hastalarında çoklu yama veya alopesi totalis grubuna göre perifoliküler IL-17 üreten T hücrelerindeki birikim daha az saptanmıştır (2). Alli ve ark. ise AU fare modelinde erken alopesik dönemde alınan biyopsi örneklerinde IL-17 mRNA seviyelerinde kontrol grubuna göre artış bildirmişlerdir. Aynı farede hastalığın tutulum yaygınlığı arttırıldıkça IL-17 mRNA seviyelerinin de arttığını göstermişlerdir. Ayrıca hastalığın 5. haftasında IL-17 blokajı yapmışlar ancak hastalığın seyrinde önemli bir iyileşme saptamamışlardır. Buna sebep olarak da ya IL-17'nin hastalığın

patogenezinde çok önemli bir rolü olmayıp sadece yardımcı görevleri olabileceğini ya da 5. haftaya kadar önemli rolünü gerçekleştirip sonrasında hastalık alanından çekilmiş olabileceğini düşünmüşlerdir (125). Alli ve ark. çalışmasının, aynı hayvan modelinde hastalığın yaygınlığına göre dönemsel olarak IL-17 mRNA seviyelerine bakılan tek çalışma olması nedeni ile hastalığın patogenezinin aydınlatmadaki önemli katkılarına rağmen fareler üzerinde yapılmış olması ve IL-17 mRNA seviyelerine bakılması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Biz çalışmamızda serum sitokin değerlerinin birçok faktörden etkilenebileceğini düşünerek Tembhre ve ark. farklı olarak IL-17 protein seviyelerine hastalıktan etkilenmiş saçlı deri örneklerinde bakarak, hastalığa özgü sitokin seviyelerini ölçülmeği amaçlandık. Tanemura ve ark. farklı olarak IL-17 protein düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırdık. Alli ve ark. farklı olarak da çalışmamızda transkripsiyonun sürecinin en son ürünü olan IL-17 protein seviyelerine bakarak, patogeneizde asıl rolü olabilecek molekülün miktarını ölçmeyi hedefledik. Ayrıca çalışmamıza Tembhre ve ark. çalışmasında olduğu gibi sadece aktif dönemdeki hastalar değil, stabil dönemdeki hastalar da dahil edildi. Böylece hastalığın patogenezinde eğer IL-17'nin rolü varsa, bu yolağın hastalığın seyri ile ilişkisinin de araştırılması planlandı.

Çalışmamızın sonucunda AA hastalarının saçlı deri biyopsi örneklerinde IL-17 protein düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak bu yüksekliğin anlamlı derecede farklılık göstermediği saptanmıştır. Diğer yandan aktif dönemdeki AA hastalarında (son 3 ayda yeni lezyon çıkışı olan veya mevcut lezyonların boyutunda büyüme olan hastalar) stabil dönemdeki hastalara göre (son 1 yılda yeni lezyon çıkışı olmayan ve mevcut lezyonların boyutunda büyüme olmayan hastalar) IL-17 protein düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tüm bu verilerin ışığında bu bulgu, Th 17 yolağı hastalığın aktif döneminde patogeneizde rol alıp kronik dönemde ortamdaki çekiliyor olduğunu düşündürebilir. Aktif dönemde olan hastalardaki ortalama IL-17 protein seviyesinin kontrollere göre yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlılık göstermemesi kontrol grubu olgu sayısındaki azlığa bağlı olabilir. Tojo ve ark. çalışmasında ADTA grubunda IL-17 üreten hücrelerdeki artışın hastalığın diğer klinik formlarına göre daha az oluşunun sebebi araştırmacılar tarafından bu klinik alt tipin prognozunun daha iyi olmasına bağlanmakla beraber, bu grupta hastalık ilerleyişi çok hızlı olduğundan IL-17'nin henüz devreye girememesi de düşünülebilir. IL-17 üreten hücrelerin hastalığın erken evresinde patogeneze katıldığı düşünülse de hastalığı ilk

başlatan hücreler olmayabilirler. Daha önce Th1 ile T sitotoksik hücrelerin AA patogenezindeki rollerinin araştırıldığı çalışmalarda T sitotoksik hücrelerin eksikliğinde hastalık başlamazken Th1 hücrelerin eksikliğinde hastalığın başladığı ancak hastalığın ilerlemesinin yavaşladığı bildirilmiştir (84,85). Th 17 hücreler de Th1 hücreler gibi hastalığı başlatan olmasa da hastalığın ilerlemesinde rolü olan hücreler olabilir.

Çalışmamızda Tembhre ve ark. çalışmasından farklı olarak yamasal tip AA hastalarında ortalama IL-17 protein seviyesi AU klinik tipindeki hastalarınınkine göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Ancak çalışmamızda değerlendirmeye alınan 6 yamasal tip AA hastasının 5'inin, 11 AU hastasının ise sadece 1'inin hastalığı aktif dönemdeydi. Dolayısı ile hastalığın klinik tipine göre IL-17 protein seviyeleri karşılaştırılırken hastalık döneminin de göz önünde bulundurulması gerektiğinin kanaatindeyiz. Ancak farklı klinik tiplerde yeterli hasta sayısı olmadığından aynı dönemdeki hastaların IL-17 protein seviyelerini klinik tiplere göre gruplandırarak değerlendirme yapamadık. Tojo ve ark. çalışmasında çoklu yamasal kliniğe sahip AA hastalarında IL -17 üreten hücreler AT tipine göre daha fazla bulunmuştur. Tojo ve ark. çalışmasındaki AT tip hastalığa sahip olan olguların IL-17 üreten hücre seviyelerini incelediğimizde, seviyelerin geniş bir aralıkta değiştiğini gözlemledik. Dolayısı ile bu geniş aralıktaki farklılık yine hastaların farklı dönemlerde hastalığa sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda Tembhre ve ark. çalışması ile benzer olarak hastalık süresi ve saçlı deri alopesik alan oranı ile IL-17 protein seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Sonuç olarak çalışmamızda AA hastalarının saçlı deri biyopsi örneklerinde IL-17 protein düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek çıkmasına rağmen anlamlı farklılık saptanmaması olgu sayımızın kısıtlılığından kaynaklanabileceği gibi, IL-17 sitokinin hastalığın patogenezinde başlıca bir role sahip olmadığının da göstergesi olabilir. Ancak aktif dönemdeki AA hastalarında ve yine çoğunu aktif dönemdeki AA hastalarının oluşturduğu yamasal tip AA hastalarında IL-17 protein düzeylerinin daha yüksek saptanması, AA patogenezinde IL-17 sitokinin rolünü aydınlatmak için hastalığın dönemine ve tipine göre ayrılmış daha geniş hasta grubu ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ayrıca hastalığın patogenezinde IL-17 sitokinin rolünü en doğru şekilde gösterebilmek için hasta biyopsi örneklerindeki IL-17 protein düzeyini kontrol grubu ile karşılaştırmanın yanı sıra elde edilen biyopsi örneklerinde IL-17 üreten hücrelerin yerleşim yerini de göstermenin en doğru yöntem olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızın ikinci aşamasında hastalarımıza uyguladığımız DCP 1978'ten beri AA tedavisinde kullanılmaktadır (297). Uluslararası tedavi rehberleri, DCP kontakt immünoterapisini yaygın tutulumlu ve kronik AA hastalarında ilk tedavi seçeneği olarak önermektedir. Tedavinin etkinliği ile ilgili %4 ile %85 arasında değişen başarı oranları bildirilmiştir (202-222). Çeşitli çalışmalarda farklı tedavi sonuçları alınması çalışmaların metodunun farklılığından (hasta sayısı, hastalığın süresi ve yaygınlığı, tedaviyi uygulama süresi ve etkinlik değerlendirme kriterleri) kaynaklanabilir. Bu çalışmaların bazılarında tedaviye yanıtı değerlendirmede MacDonald Hull ve Norris derecelendirmesi ölçüt alınırken, bazılarında yeniden saç çıkışı yüzdesi ölçüt alınır (295,298).

Çalışmamızda DCP ile kontakt immünoterapi uygulanan AA hastalarının %26,3'ünde kozmetik olarak kabul edilebilir düzeyde saç çıkışı izlenmiştir. DCP tedavi etkinliği değerlendirilirken Ulusal Alopesi Areata Vakfı'nın 'Alopesi areata araştırma değerlendirme rehberi' esas alınmıştır (295). Buna göre tedaviye yeterli süre devam eden bütün hastalarda materyal-metot bölümünde anlatıldığı şekilde iyileşme yüzdesi hesaplanmıştır. Ondokuz hastanın 17'sinde (%89.4) vellus kıl gelişimi, 15 hastada ise (%78.9) terminal kıl gelişimi gözlenmiştir. Terminal kıl gelişimi izlenen 10 hastada A1 (%1-%24 iyileşme), 2 hastada A2 (%25-%49), 2 hastada A3 (%50-%74 iyileşme) ve 1 hastada (%5.2) A5 (%100 iyileşme) derecesinde iyileşme izlenmiştir. İyileşme yüzdelere göre bakıldığında 1 hastada (%5.26) tam yanıt, 2 hastada (%10.52) kısmi yanıt, 2 hastada (%10.52) düşük yanıt alınmıştır. On dört hasta (%73.68) tedaviye yanıtı kabul edilmiştir.

Literatürde DCP tedavisi sonrası çalışmamıza göre daha iyi etkinlik dereceleri bildiren yayınlar mevcuttur. El Kohory ve ark. (213) 34 hastayı değerlendirdikleri ve Avgerinou ve ark. (214) 54 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında sırasıyla %79.4 ve %83 oranında başarı sağlanmıştır. Ancak bu çalışmalarda tedaviye yanıtı değerlendirmede MacDonald Hull ve Norris derecelendirmesi ölçüt alınmıştır. Buna göre yanıt dereceleri eğer kıl gelişimi yoksa derece 0, sadece vellus kıl gelişimi varsa derece 1, seyrek pigmente kıl gelişimi varsa derece 2, yamasal olarak terminal kıl gelişimi varsa derece 3 ve yaygın terminal kıl gelişimi varsa derece 4 olarak kabul edilmiştir. Hastanın tedavi sonrasında derecesinin artması tedaviye yanıtı göstermektedir. Çalışmamızda MacDonald Hull ve Norris derecelendirmesi ölçüt alınsaydı tedaviye yanıt %89.4 bulunacaktı. Ancak vellus kıl gelişimi veya seyrek terminal kıl gelişimi kozmetik olarak kabul edilebilir olmadığından bu derecelendirme çalışmamızda kullanılmamıştır.

Tedavi etkinliğini çalışmamızdaki değerlendirme yöntemi ile benzer şekilde kullanan çalışmacılardan Wiseman ve ark. 148 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %77.9'unda %75'ten fazla oranda iyileşme izlenmiştir. Ancak bu oran AT/AU hastalarında %17,4 saptanmıştır (216). Ohlmeier ve ark. 142 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ise %71.9 hastada yanıt alınmıştır ve yine AU hastalarının yanıtlarına bakıldığında %50 den fazla oranda iyileşme sadece %15.4 hastada gözlenmiştir (215). El-Zawahry ve ark. 97 AA hastasını dahil ettikleri çalışmalarında AU hastalarının %41'inde %75'ten fazla oranda iyileşme izlenmiştir. Ancak bu hastaların da ortalama tedavi süresi 18 ± 5.5 ay olarak bildirilmiştir (202). Çalışmamızda tedaviye yanıt değerlendirilen 19 hastanın 12'si AU ve 1 hasta ise ofiyazik tip AA hastasıdır. Yamasal tutulumu olan 6 hastanın 4'ü (%66,6) %10'dan fazla saç çıkışı oranları ile tedaviye yanıt vermiştir. Çalışmamızdaki tedaviye yanıt oranının düşüklüğü tedaviye yanıt değerlendirilen hastaların büyük çoğunluğunu AU tip hastaların oluşturması ve ortalama hastalık sürelerinin uzunluğu (ortalama 14.84 ± 8.33 yıl) ve değerlendirme anındaki ortalama tedavi sürelerinin kısalığı (27 ± 5.98 hafta) ile ilişkili olabilir.

Aghaei ve ark. çalışmasında (212) Cotellessa ark. çalışmasına (203) benzer olarak hastaların yarısına yakınında eş zamanlı kaş ve vücut kıllarında uzama görülmüştür. Çalışmamızda ise 19 hastanın 6'sında (%31.57) tedavi edilen alan dışındaki saçlı deri bölgeleri ve/veya vücudun diğer bölgelerinde değişen oranlarda kıl çıkışları gözlemlendi. Bu hastalardan 3'ünde tedavi edilen alanın dışında kalan saçlı deri sol yarısında da kıl çıkışları izlendi. Çalışmamızda hastaların saçlı deri sol yarısı tedavinin etkinliğinin değerlendirilebilmesi ve kendiliğinden iyileşmenin dışlanması için kontrol amaçlı tedavisiz bırakılmıştır. Ancak topikal immünoterapi ajanları ile tedavi edilen alan ile beraber bu alan dışındaki saçlı deri bölgeleri ve/veya vücudun diğer bölgelerinde eş zamanlı kıl çıkışlarının izlenmesi bazı araştırmacılar tarafından farklı bölgelerin tedaviye cevap vermedeki eşik değerlerinin farklı olması veya sinir sisteminden salınan nörotransmitterlerle açıklanmaya çalışılmıştır (299,300). Dolayısı ile bu araştırmacılar topikal immunoterapide aynı kişide tedavi edilmeyen alanlardaki çıkışların spontan çıkış olarak kabul edilemeyeceğini ve kontrol alanı olarak değerlendirilemeyeceğini savunmaktadır. Biz de saçlı deri tek taraflı uygulamalarda eğer saç çıkışı sadece veya yoğun olarak tedavinin uygulanmadığı alanlarda görülürse bunun spontan bir iyileşme olabileceğini ancak ağırlıklı olarak tedavi alanında saç çıkışı varken, tedavi alanı dışında da gelişen iyileşmenin spontan iyileşme olarak kabul edilemeyeceğini düşünüyoruz.

Weise ve ark. çalışmasında tırnak tutulumu varlığı, kişisel atopi öyküsü varlığı, hastalığın süresi, AA yaygınlığı ve hastalığın başlangıç yaşını tedaviye yanıtı etkileyen 5 prognostik faktör olarak tanımlamıştır (221). Ohlmeier ve ark. ise tedavi öncesi AA şiddetini (215), Luk ve ark. 18 yaş altında başlangıç yaşını (217), Wiseman ve ark. hastalığın başlangıç yaşı ve tutulum yaygınlığını (216), Van Der Steen ve ark. hastalığın süresi, tırnak tutulumu varlığı ve hastalığın tipini (220), Aghaei ve ark. ise nevus flammeus varlığı ve tırnak tutulumu varlığını (212) tedaviye yanıtı etkileyen faktörler olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda tedaviye yanıt veren hastaların sayıca azlığı nedeni ile tedaviye etki edebilecek prognostik faktörler istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Wiseman ve ark. tedavi sürecinde klinik olarak yanıt başlamadan önce 3 aylık bir süreç gerektiğini bildirmişlerdir. Anlamlı bir yanıt için ortalama süreyi ise 12.2 ay olarak hesaplamışlardır. Ayrıca ilk 6 ayda yanıt alınamayanlarda bile tedaviye devam edildiğinde başarı şansının %55 olduğunu ancak süre uzadıkça bu şansın düştüğünü belirtmişlerdir (216). El Khoury ve ark. ise tedaviye ilk yanıt alınma zamanını ortalama 12.89 hafta, maximum yanıt alınma süresi ortalamasını ise 31.74 hafta olarak bildirmişlerdir (213). Cevapsız kabul edilmeden önce 12 veya 18 ay tedavi denemesini önerenler yayınlar mevcuttur (215,216). Çalışmamızda yanıt alınan hastalarda ortalama tedavi süresi 25.6 ± 8.29 hafta tedaviye ilk yanıt alınma zamanı ortalama 9.4 ± 3.85 hafta (en fazla 14, en az 5 hafta) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda 24 haftalık tedavi sonrası terminal kıl gelişimi izlenmeyen hastalarda tedavi sonlandırılırken, kozmetik olarak yanıtız kabul edilse de, A1 iyileşme gösteren hastalarda ve tedaviye yanıt alınan hastalarda DCP uygulamasına devam edilmiştir. Hastalar halen polikliniğimizde tedavilerine devam etmektedir.

Çalışmamızda tedaviye yanıt alınan hastalardan tam yanıt alınan hasta 28 haftalık tedavi sonrasında tedaviden çıkartılmıştır. İdame tedavisi almayan bu hastanın 2 aylık takip sürecinde relaps gelişmemiştir. Yirmidördüncü haftadan sonra da tedavilerine devam edilen diğer 4 hastanın 1 tanesinde tedavinin 28. haftasında relaps gelişmiştir. Relaps gelişiminde idame tedavisinin önemi tartışmalı bir konudur. El-Zawahry ve ark. idame tedavisi alanlarda relaps oranını %17.9, almayanlarda ise %57.1 olarak saptamıştır ve relaps oranında idame tedavisinin önemini belirtmişlerdir (202). Ohlmeier ve ark. da benzer şekilde idame tedavisi almayanlarda relaps oranını anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır (215). Wiseman ve ark. ve Aghaei ve ark. ise relaps oranında idame tedavisi

alan ile almayan hastalar arasında anlamlı farklılık olmadığını söylemişlerdir (216,212). Ohlmeier ve ark. relaps riskinin hastanın tedavi öncesi şiddeti ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir (215). Çalışmamızda ise relaps gelişen tek hastamız AU hastası idi. İdame tedavisinin nasıl olması gerektiği (Ne kadar sıklıkla uygulanmalı? Konsantrasyon indüksiyon fazı ile aynımı olmalı?) belirsizdir.

Aghaei ve ark. DCP tedavisi sonrası hastaların %70.4'ünde yan etki gözlemlenmiştir. Hastaların %40,7'sinde oksipital lenfadenopati, %22.2'sinde şiddetli ekzema veya bül oluşumu, %18.5'inde ise uygulama yerinde hiperpigmentasyon saptamışlardır (212). Avgerinou ve ark. hastaların %16.7'sinde uygulama yeri dışında ekzematöz reaksiyon bildirmiştir (214). Aghaei ve ark. çalışması ile benzer olarak çalışmamızda 27 hastanın 18'inde (%66,6) doz bulma veya tedavi aşamasında yan etki gelişti. En sık yan etki olarak hastaların %37'sinde (10 hasta) uygulama yerinde şiddetli ekzema veya bül oluşumu gelişirken %33,3'ünde (9 hasta) oksipital lenfadenopati, %14,8'inde (4 hasta) gövde ve ekstremitelerde eritemli, kaşıntılı ekzematize lezyonlar, %11,1'inde (3 hasta) şiddetli lokal reaksiyon sonrasında postinflamatuvar hipopigmentasyon ve %7,4'ünde (2 hasta) uygulama alanında hiperpigmentasyon gelişti. Bir hastada boyun bölgesinde, 1 hastada ise saçlı deride püstüller ve 1 hastada uygulama alanında saçlı deride fronkül gelişti. Bir hastanın 6. ayındaki kontrolünde ellerde ve saçlı deride vitiligo saptandı. Sistemik semptom hiçbir hastada ortaya çıkmadı.

Çalışmanın son aşamasında tedavi sonrası hastaların saçlı derilerinden biyopsi örnekleri elde edilmiştir. Bu örneklerin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ve tedavi sonrası terminal kıl çıkışı izlenen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyopsi örneklerinin karşılaştırılmasında IL-17 protein düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermediği saptanmıştır. DCP tedavisi ile hastaların saçlı derisinde alerjik kontakt dermatit (AKD) oluşturulması amaçlanmıştır. AKD patogenezinde CD8+ tip sitotoksik T hücrelerinin başlıca rol oynadığı, CD4+ Th1 ve Th2 hücrelerin ise yardımcı rolünün olduğu düşünülmektedir (301,302). Son yıllarda AKD patogenezinde IL-17 üreten hücrelerin de rol aldığına dair çalışmalar yayınlanmıştır. IL-17 eksikliği oluşturulmuş farelerde deneysel olarak oluşturulmuş AKD sürecinde kısmi bir iyileşme saptanmış ancak AKD tam olarak engellenememiştir (303). Bu da Th 17 yolağının AKD patogenezinde Th 1 ve Th2 hücreler gibi yardımcı rolünün olduğunu göstermektedir. Nielsen ve ark. dinitroklorobenzen ile kontakt hipersensivite sonucu deride $\gamma\delta$ T hücre ve IL-17 seviyelerinde (110), Dyring-Andersen ve ark. ise nikel ile kontakt dermatit sonrası

deride IL-17, IL-22 ve IFN- γ üreten CD4+T hücrelerde artış bildirmiştir (111). Zhao ve ark. ise AKD oluşturulmuş deri örneklerinde perivasküler alanda IL-17 üreten hücrelerde artış saptamışlardır (4). Mevcut çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda yanıt alınan olgularda tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-17 protein düzeyleri değerlendirildiğinde tedavi sonrası IL-17 protein düzeyleri tedavi öncesindeki değerlere göre yüksek çıkmış ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca hastaların tedavi sonrasındaki IL-17 protein düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunsa da benzer şekilde bu farklılık anlamlı bulunmamıştır. Önceki çalışmalar ile farklı sonuçların elde edilmesi tedavi sonrası IL-17 protein düzeyleri değerlendirmeye alınabilen hasta sayısının azlığından veya diğer çalışmalarda kontakt dermatit oluşturulmuş hastalardaki biyopsi zamanlama farklılığından kaynaklanabilir. Birçok çalışmada AKD oluşturulması sonrası biyopsi zamanlama süreleri belirtilmemiştir. Çalışmamızda tedavi sonrası biyopsi örnekleri DCP uygulamasını takiben 48 saat sonra alınmıştır. Ancak, sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen verilere göre değerlendirildiğinde Th 17 yolağının AKD patogenezinde belirgin bir rolü olmayabilir veya daha kronik bir süreçte inflamatuvar olaya katılıyor olabilir.

Yardımcı T hücreler inflamatuvar süreçte görev alırken birbirleri ile etkileşimde bulunurlar. Th 1 hücreler IFN- γ salınımı ile Th2 ve Th17 hücreleri baskılamak, Th2 hücreler IL-4 salınımı ile Th1 ve Th17 hücreleri baskılar. Th 17 hücreler ise TGF- β salınımı ile Th1 ve Th2 hücreleri baskılar (304). Hem AA hem de AKD dermatit patogenezinde Th1 ve Th17 hücrelerin yardımcı rolleri bazı çalışmalarda gösterilmiştir (4,126,302). Dolayısı ile AKD oluşturulmuş bir AA hastasında, AKD ile uyarılmış baskın bir yardımcı T hücre grubu, AA patogenezindeki başka bir yardımcı T hücre grubunu baskılayarak sürecin gerilemesine katkıda bulunabilir. Ayrıca AKD oluşturulmuş bir AA hastasında AKD sürecinde Th 17 hücreler perifoliküler alandan perivasküler alana yer değiştirerek AA iyileşme sürecine katkıda bulunuyor olabilir. Daha önceki çalışmalarda hem AA hastalığı hem de psoriasis olan hastalarda psoriatik plaklar üzerinde terminal kılların görülmesi renbök fenomeni olarak adlandırılmış ve benzer mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (305). Hoffman ve ark. çalışmasında 12 AA hastasına DCP uygulayarak, tedaviye yanıt alınan 10 hastanın tedavi sonrasında elde edilen biyopsi örneklerindeki bazı sitokin seviyeleri tedavi öncesindeki değerler ile karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası biyopsi örneklerinde IL-2, IL-8, IL-10 ve TNF- α mRNA değerleri tedavi öncesindeki değerlere göre yüksek bulunurken IL-6, IFN- γ ve

IL1- β mRNA değerleri tedavi öncesine göre düşük bulunmuştur. Tedavi sonrası artmış IL-10 seviyelerinin AA patogenezinde rolünün olduğu bilinen Th-1 yolağını baskılayarak tedavi sürecine katkıda bulunduğu dşnlmştir (88).

Çalışmamızda patogeneze katkı sağlayabilecek verileri elde etmek yolunda hastalık sürecine katıldığı düşünülen diğer mekanizmalara bakılmayıp sadece IL-17 protein düzeylerine bakılması çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Bir başka kısıtlılığı ise, IL-17 üreten hücrelerin biyopsi materyallerindeki yerleşim yeri incelenmemiştir. DCP tedavisinin AA tedavisinde nasıl etkili olduğunu ve inflamatuvar süreçte rol alan yolakların birbirleri ile etkileşimlerini anlamak için sadece tek bir yolağın değil olaya etki edebileceği düşünülen diğer yolakların da son ürünlerini içine alan ve sadece sitokin seviyelerinin değil bu sitokinleri üreten hücrelerin biyopsi materyallerindeki yerleşim yerlerinin de incelendiği daha fazla katılımcıyı içeren daha geniş bteli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- DCP ile kontakt immünoterapi uygulanan AA hastalarının %78,9'unda terminal kıl çıkışı izlenirken sadece %26,3'ünde kozmetik olarak kabul edilebilir düzeyde saç çıkışı izlendi.
- Değerlendirmeye alınan 18 AA hastasının tedavi öncesi saçlı deri biyopsi örneklerinde ortalama IL-17 protein değeri, 5 kontrol grubu olgusunun ortalama değerine göre yüksek bulundu, ancak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. ($p<0,05$).
- Hastalığı aktif dönemde olan 7 hastanın IL-17 protein ortanca değeri, hastalığı stabil dönemdeki 11 hastaya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,024$).
- Yamasal tip kliniğine sahip 6 hastanın tedavi öncesi IL-17 protein ortanca değeri, 11 AU hastasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,039$).
- Hastalık süresi 5 yıldan az olan 5 hastanın ve 5 yıl ve üzeri olan 13 hastanın tedavi öncesi IL-17 protein ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,693$).
- SALT skoru %100 olan 11 hastanın ve %50'den az olan 5 hastanın tedavi öncesi IL-17 protein ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,141$).
- Onüç hastanın tedavi sonrası elde edilen biyopsi örneklerindeki ortama IL-17 protein değeri, kontrol grubu ortalama değerine göre yüksek bulundu, ancak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p<0,05$).
- Tedavi sonrası terminal kıl çıkışı izlenen 13 hastanın tedavi sonrası ortalama IL-17 protein değeri, aynı hastaların tedavi öncesindeki ortalama değerine göre yüksek bulundu ancak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,138$).

7. ÖZET

Alopesi Areata Hastalarında Difenilsiklopropenon (DCP) ile Kontakt İmmünoterapi ve Bu Tedavinin IL-17 Protein Düzeylerine Etkisi

Çalışmamızda IL-17 yolağının hastalığın etyopatogenezindeki ve DCP tedavisinin etki mekanizmasındaki yerini araştırmayı ve yaygın tutulumlu ve uzun süreli AA hastalarında DCP tedavisi etkinliğini değerlendirmeyi hedefledik. Bu amaçla 50 AA hastasının çalışmaya alınması planlanarak kayıtları alındı. Kontrol grubunu oluşturmak üzere, saçlı bölge benign lipomatöz neoplazi veya sebace kisti nedeniyle eksizyon yapılan 10 olgunun eksizyon sonrası elde edilen saçlı deri örnekleri genel cerrahi polikliniğinden temin edildi. Biyopsi randevularına gelmeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca bazı biyopsi örneklerinde protein miktarları seviyenin belirlenmesi için yeterli bulunmadığından, sonuç olarak tedavi öncesi 18, tedavi sonrası 13 ve kontrol grubu olarak 5 biyopsi örneği değerlendirmeye alındı. IL-17 protein düzeyleri Western blot yöntemi ile ölçülerek, sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çalışmamızın sonucunda, DCP tedavisi uygulanan AA hastalarının %26,3'ünde kozmetik olarak kabul edilebilir düzeyde saç çıkışı izlendi. AA hastalarında tedavi öncesi IL-17 protein düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p<0,05$). Aktif dönemdeki AA hastalarında stabil dönemdeki hastalara göre ($p=0,024$) ve yamasal tip AA hastalarında AU hastalarına göre ($p=0,039$) ortalanca IL-17 protein düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Tedavi sonrası hastalardan elde edilen biyopsi örnekleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ve terminal kıl çıkışı izlenen hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında IL-17 protein düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,05$).

Elde edilen tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda DCP tedavisinin yaygın tutulumlu ve uzun süreli AA hastalarında uygulandığı dikkate alınacak olursa bulduğumuz tedavi başarı oranının literatür ile uyumlu olduğu ve IL-17'nin hastalık sürecinin aktif döneminde rol oynayabileceği düşünüldü. Ancak DCP tedavisinin AA tedavisinde nasıl etkili olduğunu ve inflamatuvar süreçte rol alan yolakların birbirleri ile etkileşimlerini anlamak için sadece tek bir yolağın değil olaya etki edebileceği düşünülen diğer yolakların da son ürünlerini içine alan ve sadece sitokin

seviyelerinin değil bu sitokinleri üreten hücrelerin biyopsi materyallerindeki yerleşim yerlerinin de incelendiği daha fazla katılımcıyı içeren daha geniş bütçeli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: Alopesi areata, IL-17, Difenilsiklopropenon.

8. ABSTRACT

Contact Immunotherapy with Diphenylcyclopropenone (DCP) in Alopecia Areata Patients and Effect of Treatment on IL-17 Protein Levels

In this study we aimed to evaluate the effect of IL-17 in the pathogenesis of AA and DCP treatment mechanism and to evaluate the success of DCP treatment on extensive and chronic AA patients. For this purpose, the study was planned to enroll 50 patients with AA. Ten scalp biopsy specimens obtained by excision of benign lipomatous neoplasm or sebaceous cyst of hair in general surgical clinic were taken to create a control group. Protein quantities obtained from some of the biopsy samples were not sufficient to determine the level. Also patients who didn't come to their pre-treatment biopsy appointments were excluded from the study. Eighteen biopsy samples before treatment, 13 after treatment and 5 of control samples were found available for measurement. IL-17 protein levels were measured by Western blot method and results were evaluated statistically.

Cosmetically acceptable hair regrowth was observed in 26.3% of patients after DCP treatment. Although pre-treatment mean IL-17 protein level was higher in AA patients compared to control group, there wasn't a statistically significant difference ($p < 0.05$). However, median IL-17 protein levels were statistically significantly higher in AA patients with active disease compared to stable disease ($p = 0.024$) and patchy type of AA compared to AU patients ($p = 0.039$). IL-17 protein levels was not significantly different between post-treatment biopsy samples of AA patients compared to control group and between pre and post-treatment biopsy samples obtained from patients with effective treatment response ($p < 0.05$).

If considered only extensive and chronic AA patients were enrolled to our study, we found the treatment success of our study to be consistent with the literature. And we concluded that IL-17 may play a role in active period of disease process. However, we think there is a need for studies with more patients and more budget that consists not only one pathway also final products of other pathways which can influence the pathogenesis. And not only cytokine levels also the place of cytokine-producing cells in the biopsy specimens must be examined to understand interactions between the pathways involved in the inflammatory process and how DCP is effective in the treatment of AA.

Key words: Alopecia areata, IL-17, diphenylcyclopropenone

9. KAYNAKLAR

1. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549-66.
2. Tojo G, Fujimura T, Kawano M, Ogasawara K, Kambayashi Y, Furudate S, et al. Comparison of interleukin-17- producing cells in different clinical types of alopecia areata. *Dermatology* 2013; 227(1): 78-82.
3. Tembhre MK, Sharma VK. T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata. *Br J Dermatol* 2013; 169(3): 543-8.
4. Zhao Y, Balato A, Fischelevich R, Chapoval A, Mann DL, Gaspari AA. Th17/Tc17 infiltration and associated cytokine gene expression in elicitation phase of allergic contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2009; 161(6): 1301-6.
5. Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: past perceptions. *Int J Dermatol* 2002; 41(3): 189-90.
6. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 628-33.
7. Dawber RPR, Ebling FJG, Wojnarowska FT. Disorders of hair: alopecia areata. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG (eds), *Textbook of Dermatology*, 5th edition, Blackwell Science, Oxford 1992; 2586.
8. Nanda A, Al-Fouzan AS, al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 482-5.
9. Gollinick H, Orfenos CE: Alopecia areata pathogenesis and clinical picture, in Orfonos CE, Happle R (eds); *Hair and Hair Diseases*, Springer-Verlag, Berlin 1990; 529.
10. Brown WH. The etiology of alopecia areata and its relationship to vitiligo and possibly scleroderma. *Br J Dermatol* 1929; 41: 299-323.
11. 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: 429-33.
12. McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 405-9.
13. Alzolibani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2011; 20(4): 191-8.
14. Gip L, Loden A, Molin L. Alopecia areata: A follow up investigation of outpatient material. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1969; 49: 180-8.
15. Messenger AG, McDonagh AJG. Alopecia areata: aetiology and pathogenesis. In: Camacho FM, Randall VA, Price VH, eds. *Hair and its Disorders*. London: Martin Dunitz. 2000: 177-86.
16. De Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorders of hair. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds.). *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th. Edition, Oxford: Blackwell Science Ltd 2004; 63.1-63.120.

17. Friedmann PS. Clinical and immunologic associations of alopecia areata. *Semin Dermatol* 1985; 4: 9–15.
18. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, Garovoy MR, Lou CD. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 757–64.
19. Van der Steen P, Traupe H, Happle R, Boezeman J, Strater R, Hamm H. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. An estimate. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 373–5.
20. Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 418–25.
21. Kavak A, Yeşildal N, Parlak AH, Gökdemir G, Aydoğan I, Anıl H, et al. Alopecia areata in Turkey: demographic and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(8): 977–81.
22. Arca E, Kurumlu Z. Alopesi areatada etyopatogenez, klinik ve tanı. *Dermatose* 2003; 2(3): 83–9.
23. Green J, Sinclair RD. Genetics of alopecia areata. *Australas J Dermatol* 2000; 41(4): 213–8.
24. 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: 220–3.
25. McMicheal AJ. The genetic epidemiology and autoimmune pathogenesis of alopecia areata. *JEADV* 1997; 7: 36–43.
26. 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(6): 486–91.
27. Frentz G, Thomsen K, Jakobsen BK, Svejgaard A. HLA-DR4 in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14(1): 129–30.
28. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, Garovoy MR, Lou CD. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 757–64.
29. Messenger AG, Bleehen SS. Expression of HLA-DR by anagen hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1985; 85(6): 569–72.
30. Kalish RS, Gilhar A. The immunology of alopecia areata and potential application to novel therapies. *Dermatologic Therapy* 2001; 14: 322–8.
31. Utaş S, Patıroğlu T, Özcan H. Alopesi areatalı hastalarda klas I ve klas II antijenleri. *Türkderm* 1997; 31: 120–3.
32. Koçak M, Balcı M, Ekşioğlu M. Alopesi areatalı hastalarda HLA DR ve DQ antijen sıklıkları. *T Klin Dermatoloji* 1999; 9: 200–5.
33. Kavak A, Baykal C, Ozarmağan G, Akar U. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2000; 39(8): 589–92.

34. Akar A, Orkunoglu E, Şengül A, Özata M, Gür AR. HLA class II alleles in patients with alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 236-9.
35. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007; 117: 219–27.
36. Barahmani N, de Andrade M, Slusser JP, Zhang Q, Duvic M. Major histocompatibility complex class chain-related gene A polymorphisms and extended haplotypes are associated with familial alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 74–8.
37. Willemsen R, Vanderlinden J, Roseeuw D, Haentjens P. Increased history of childhood and lifetime traumatic events among adults with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 388-93.
38. Manolache L, Banea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *JEADV* 2007; 21: 921–8.
39. Yazıcı AC, Basterzi A, Acar ST, Ustunsoy D, Ikizoglu G, Demirseren D, et al. Kanık A. Alopesi Areata ve Aleksitimi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17: 101-6.
40. Güleç AT, Tanrıverdi N, Dürü Ç, Saray Y, Akçalı C. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *Int J Dermatol* 2004; 43: 352–6.
41. Katsarou-Katsari A, Singh LK, Theoharides TC. Alopecia areata and affected skin CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress. *Dermatology* 2001; 203(2): 157-61.
42. Liakopoulou M, Alifieraki 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: 678–84.
43. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott D, McMicheal A. Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007; 46: 121-31.
44. Tosti A, La Placa M, Placucci F, Gentilomi G, Venturoli S, Zerbini M, et al. No correlation between cytomegalovirus and alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 443.
45. Offidani A, Amerio P, Bernardini ML, Feliciani C, Bossi G. Role of cytomegalovirus replication in alopecia areata pathogenesis. *J Cutan Med Surg* 2000; 4(2): 63-5.
46. Abdel Hafez HZ, Mahran AM, Hofny EM, Attallah DA, Sayed DS, Rashed H. Alopecia areata is not associated with *Helicobacter pylori*. *Indian J Dermatol* 2009; 54: 17-9.
47. Campuzano-Maya G. Cure of alopecia areata after eradication of *Helicobacter pylori*: a new association? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3165-70.
48. Rodriguez TA, Duvic M. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 137-9.
49. McDonagh AJG, Messenger AG. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996; 14: 661-70.

50. White MI, Currie J, Williams MP. A study of the tissue iron status of patients with alopecia areata. *Br J Dermatol* 1994; 130(2): 261-3.
51. Atsü AN, Karakayalı G, Allı N, Güngör E. Alopesi areatalı hastalarda hemoglobin, hematokrit ve serum ferritin düzeyleri. *T Klin Dermatoloji* 1998; 8: 121-4.
52. Tobin DJ, Fenton DA, Kendall MD. Ultrastructural observations on the hair bulb melanocytes and melanosomes in acute alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1990; 94(6): 803-7.
53. Tobin DJ. Characterization of hair follicle antigens targeted by the anti hair follicle immune response. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8(2): 176-81.
54. Hosoi J, Murphy GF, Egan CL, Lerner EA, Grabbe S, Asahina A, et al. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1993; 363: 159-63.
55. Hordinsky M, Lorimer S, Worel S. Innervation and vasculature of the normal human and alopecia areata hair follicle: an immunohistochemical and laser scanning confocal microscope study. In: *Proceedings of the First Tricontinental Meeting of Hair Research Societies*, Brussels, Belgium 1995.
56. Hordinsky M, Kennedy W, Wendelschafer-Crabb G, Lewis J. Structure and function of cutaneous nerves in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104(Suppl): 285-95.
57. Raud J, Lundeberg T, Brodda-Jansen G, Theodorsson E, Hedquist P. Potent antiinflammatory action of calcitonin gene-related peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 180: 1429-35.
58. Paus R, Heinzelmann T, Schultz K-D, Furkert J, Fechner K, Czarnetzki BM. Hair growth induction by substance P. *Lab Invest* 1994; 71: 134-40.
59. Ericson M, Binstock K, Guanche A, Hordinsky M. Differential expression of substance P in perifollicular scalp blood vessels and nerves after topical therapy with capsaicin 0.075% (Zostrix HP) in controls and patients with extensive alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 653.
60. Wang E, McElwee KJ. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? *Dermatol Ther* 2011; 24(3): 337-47.
61. Paus R, Ito N, Takigawa M, Ito T. The hair follicle and immune privilege. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 188-94.
62. Ito T, Ito N, Bettermann A, Tokura Y, Takigawa M, Paus R. Collapse and restoration of MHC class-I-dependent immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model. *Am J Pathol* 2004; 164: 623-34.
63. Gilhar A. Collapse of immune privilege in alopecia areata: coincidental or substantial? *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2535-7.
64. Ghersetich I, Campanile G, Lotti T. Alopecia areata: immunohistochemistry and ultrastructure of infiltrate and identification of adhesion molecule receptors. *Int J Dermatol* 1996; 35: 28-33.

65. McElwee KJ, Hoffmann R, Freyschmidt-Paul P, Wenzel E, Kissling S, Sundberg JP, et al. Resistance to alopecia areata in C3H/HeJ mice is associated with increased expression of regulatory cytokines and a failure to recruit CD4⁺ and CD8⁺ cells. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1426–33.
66. Kang H, Wu WY, Lo BK, Yu M, Leung G, Shapiro J, et al. Hair follicles from alopecia areata patients exhibit alterations in immune privilege associated gene expression in advance of hair loss. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2677–80.
67. Lu W, Shapiro J, Yu M, Barekattain A, Lo B, Finner A, et al. Alopecia areata: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 2006; 8: 1–19.
68. Kalish RS, Gilhar A. Alopecia areata: Autoimmunity- The evidence is compelling. *Invest Dermatol* 2003; 8: 164-7.
69. Tobin DJ. Characterization of Hair Follicle Antigens Targeted by the Anti-Hair Folicle Immune Responce. *Invest Dermatol* 2003; 8: 176-81.
70. Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA, Bystryn JC. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 721-4.
71. Tobin DJ, Hann SK, Song MS, Bystryn JC. Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol* 1997; 133: 57-61.
72. McBride AK, Bergfeld WF. Mosaic hair color changes in alopecia areata. *Cleve Clin J Med* 1990; 57: 354–6.
73. De Villez RL, Buchanan JM. The graying phenomenon: an unusual manifestation of alopecia areata. *Int J Dermatol* 1982; 21: 344–6.
74. Gilhar A, Pillar T, Assay B, David M. Failure of passive transfer of serum from patients with alopecia areata and alopecia universalis to inhibit hair growth in transplants of human scalp skin grafted on to nude mice. *Br J Dermatol* 1992; 126: 166-71.
75. Tobin DJ, Alhaidari Z, Olivry T. Equine alopecia areata autoantibodies target multiple hair follicle antigens and may alter hair growth. A preliminary study. *Exp Dermatol* 1998; 7: 289-97.
76. Perret C, Wiesner-Menzel L, Happle R. Immunohistochemical analysis of T-cell subsets in the peribulbar and intrabulbar infiltrates of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1984; 64(1): 26-30.
77. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348–57.
78. Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, Sakaguchi N, Itoh M, Iwata M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int Immunol* 1998; 10: 1969-80.

79. Teraki Y, Imanishi K, Shiohara T. Cytokines in alopecia areata: contrasting cytokine profiles in localized form and extensive form (alopecia universalis). *Acta Dermato-Venereologica* 1996; 76(6): 421–3.
80. Costantino CM, Baecher-Allan CM, Hafler DA. Human regulatory T cells and autoimmunity. *Eur J Immunol* 2008; 38(4): 921–4.
81. Carroll JM, McElwee KJ, E King L, Byrne MC, Sundberg JP. Gene array profiling and immunomodulation studies define a cell-mediated immune response underlying the pathogenesis of alopecia areata in a mouse model and humans. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 392–402.
82. Bodemer C, Peuchmaur M, Fraitaig S, Chatenoud L, Brousse N, De Prost Y. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 112–6.
83. Tobin DJ, Fenton DA, Kendall MD. Cell degeneration in alopecia areata. An ultrastructural study. *Am J Dermatopathol* 1991; 13: 248–56.
84. McElwee KJ, Spiers EM, Oliver RF. In vivo depletion of CD8+ T cells restores hair growth in the DEBR model for alopecia areata. *Br J Dermatol* 1996; 135: 211–7.
85. McElwee KJ, Spiers EM, Oliver RF. Partial restoration of hair growth in the DEBR model for alopecia areata after in vivo depletion of CD4+ T cells. *Br J Dermatol* 1999; 140: 432–7.
86. McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, et al. Transfer of CD8(+) cells induces localized hair loss whereas CD4(+)/CD25(-) cells promote systemic alopecia areata and CD4(+)/CD25(+) cells blockade disease onset in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 947–57.
87. Cho M, Cohen PR, Duvic M. Vitiligo and alopecia areata in patients with human immunodeficiency virus infection. *South Med J* 1995; 88: 489–91.
88. Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, van der Steen P, Schäufele M, Henninger HP, et al. Cytokine mRNA levels in alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropenone. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 530–3.
89. Gregoriou S, Papafragkaki D, Kontochristopoulos G, Rallis E, Kalogeromitros D, Rigopoulos D. Cytokines and other mediators in alopecia areata. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 928–30.
90. Arca E, Muşabak U, Akar A, Erbil AH, Taştan HB. Interferon-gamma in alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 33–6.
91. Tazi-Ahnini R, Cox A, McDonagh AJ, Nicklin MJ, di Giovine FS, Timms JM, et al. Genetic analysis of the interleukin-1 receptor antagonist and its homologue IL-1L1 in alopecia areata: strong severity association and possible gene interaction. *Eur J Immunogenet* 2002; 29: 25–30.
92. Teraki Y, Imanishi K, Shiohara T. Cytokines in alopecia areata: contrasting cytokine profiles in localized form and extensive form (alopecia universalis). *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 421–3.

93. Barahmani N, Lopez A, Babu D, Hernandez M, Donley SE, Duvic M. Serum T helper 1 cytokine levels are greater in patients with alopecia areata regardless of severity or atopy. *Journal compilation-Clinical and Experimental Dermatology* 2009; 23: 1-8.
94. Shimizu T, Mizue Y, Abe R, Watanabe H, Shimizu H. Increased macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the sera of patients with extensive alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 555-7.
95. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin-17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineage. *Nature Immunol* 2005; 6: 1123-32.
96. Korn T, Betteli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517.
97. Hirahara K, Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Kanno Y, O'Shea JJ. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in Th17 cell differentiation, Cytokine and Growth Factor Reviews 2010; 21(6): 425-34.
98. Betteli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-8.
99. Laurence A, Tato CM, Davidson TS, Kanno Y, Chen Z, Yao Z, et al. Interleukin-2 signalling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation. *Immunity* 2007; 26: 371-81.
100. Batten M, Li J, Yi S, Kljavin NM, Danilenko DM, Lucas S, et al. Interleukin-27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin 17-producing T helper cells during inflammation of the central nervous system. *Nature Immunol* 2006; 7: 937-45.
101. Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, Langrish CL, Chen Y, Gorman DM, et al. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2007; 204: 161-70.
102. Nurieva R, Yang XO, Martinez G, Zhang Y, Panopoulos AD, Ma L, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature* 2007; 448(7152): 480-3.
103. Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol* 1993; 150(12): 5445-56.
104. Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S. The phenotype of human Th17 cells and their precursors, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation. *Int Immunol* 2008; 20(11): 1361-8.
105. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity* 2011; 34(2): 149-62.
106. Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity* 2001; 15: 985-95.

107. Bullens DM, Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Hellings PW, Dupont LJ, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* 2006; 7: 135.
108. Linden A. Role of interleukin-17 and the neutrophil in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126: 179–84.
109. Toda M, Leung DY, Molet S, Boguniewicz M, Taha R, Christodoulopoulos P, et al. Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 875–81.
110. Nielsen MM, Lovato P, MacLeod AS, Witherden DA, Skov L, Dyring-Andersen B, et al. IL-1 β -dependent activation of dendritic epidermal T cells in contact hypersensitivity. *J Immunol* 2014; 192(7): 2975-83.
111. Dyring-Andersen B, Skov L, Lovendorf MB, Bzorek M, Sondergaard K, Lauritsen JP, et al. CD4(+) T cells producing interleukin (IL)-17, IL-22 and interferon- γ are major effector T cells in nickel allergy. *Contact Dermatitis* 2013; 68(6): 339-47.
112. Singh RP, Hasan S, Sharma S, Nagra S, Yamaguchi DT, Wong D, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2014; 13 (12): 1174-81.
113. Kageyama Y, Koide Y, Yoshida A, Uchijima M, Arai T, Miyamoto S, et al. Reduced susceptibility to collagen-induced arthritis in mice deficient in IFN-gamma receptor. *J Immunol* 1998; 161(3): 1542-8.
114. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201(2): 233-40.
115. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128(5): 1207-11.
116. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356(6): 580-92.
117. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17 deficient mice. *J Immunol* 2003; 171: 6173–7.
118. Lubberts E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, van den Bersselaar L, Coenen-de Roo CJ, Joosten LA, et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 650–9.
119. Hwang SY, Kim HY. Expression of IL-17 homologs and their receptors in the synovial cells of rheumatoid arthritis patients. *Mol Cells* 2005; 19: 180-4.
120. Kurasawa K, Hirose K, Sano H, Endo H, Shinkai H, Nawata Y, et al. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2455-63.

121. Nalbandian A, Crispín JC, Tsokos GC. Interleukin-17 and systemic lupus erythematosus: current concepts. *Clin Exp Immunol* 2009; 157(2): 209-15.
122. Matusevicius D, Kivisakk P, He B, Kostulas N, Ozenci V, Fredrikson S, et al. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 101-4.
123. Yagi Y, Andoh A, Inatomi O, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Inflammatory responses induced by interleukin-17 family members in human colonic subepithelial myofibroblasts. *J Gastroenterol* 2007; 42(9): 746-53.
124. Chen WS, Chang YS, Lin KC, Lai CC, Wang SH, Hsiao KH, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc* 2012; 75(7): 303-8.
125. Alli R, Nguyen P, Boyd K, Sundberg JP, Geiger TL. A mouse model of clonal CD8+ T lymphocyte-mediated alopecia areata progressing to alopecia universalis. *J Immunol* 2012; 188(1): 477-86.
126. Tanemura A, Oiso N, Nakano M, Itoi S, Kawada A, Katayama I. Alopecia areata: infiltration of Th17 cells in the dermis, particularly around hair follicles. *Dermatology* 2013; 226(4): 333-6.
127. Lew BL, Cho HR, Haw S, Kim HJ, Chung JH, Sim WY. Association between IL17A/IL17RA Gene Polymorphisms and Susceptibility to Alopecia Areata in the Korean Population. *Ann Dermatol* 2012; 24(1): 61-5.
128. Yamamoto T, Watanabe K, Katayama I, Nishioka K. Alopecia universalis in a patient with psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 1995; 22: 623-4.
129. Dogruk Kacar S, Ozuguz P, Polat S. Coexistence of psoriasis, and alopecia areata with trachyonychia in a pediatric patient with Turner Syndrome. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112(5): 209-12.
130. Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T. Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergol Int* 2011; 60: 505-8.
131. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, et al. Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012; 25: 219-30.
132. Tanemura A, Kotobuki Y, Itoi S, Takata T, Sano S, Katayama I. Positive link between STAT3 activation and Th17 cell infiltration to the lesional skin in vitiligo vulgaris. *J Dermatol Sci* 2012; 67: 207-9.
133. Lonnberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014; 7: 251-9.
134. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 73-8.

135. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol* 2005; 5: 11.
136. Kurtev A, Iliev E. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata. *Int J Dermatol* 2005; 44: 457-61.
137. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1055-60.
138. Chu SY1, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY, et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 949-56.
139. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M. National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(4): 581-91.
140. Du Vivier A, Munro DD. Alopecia areata, autoimmunity, and Down's syndrome. *Br Med J* 1975; 1: 191.
141. Werth VP, White WL, Sanchez MR, Franks AG. Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1992; 128(3): 368-71.
142. Collins SM, Dominguez M, Ilmarinen T, Costigan C, Irvine AD. Dermatological manifestations of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1088.
143. Wang SJ, Shohat T, Vadheim C, Shellow W, Edwards J, Rotter JI. Increased risk for type I (insulin-dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata (AA). *Am J Med Genet* 1994; 51: 234-9.
144. Recupero SM, Abdolrahimzadeh S, De Dominicis M, Mollo R, Carboni I, Rota L, et al. Ocular alterations in alopecia areata. *Eye* 1999; 13: 643-6.
145. Pandhi D, Singal A, Gupta R, Das G. Ocular alterations in patients of alopecia areata. *J Dermatol* 2009; 36: 262-8.
146. Ucak H, Soylu E, Ozturk S, Demir B, Cicek D, Erden I, et al. Audiological abnormalities in patients with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(8): 1045-8.
147. Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, Garcia-Hernandez MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol* 2003; 42: 434-7.
148. Finner AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Ther* 2011; 24(3): 348-54.
149. Sato-Kawamura M, Aiba S, Tagami H. Acute diffuse and total alopecia of the female scalp. A new subtype of diffuse alopecia areata that has a favorable prognosis. *Dermatology* 2002; 205: 367-73.

150. Yesudian P, Thambiah AS. Perinevoid alopecia. An unusual variety of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1976; 112(10): 1432–4.
151. Orecchia G, Douvile H, Marelli MA. Nail changes and alopecia areata. *Ital General Rev Dermatol* 1988; 25: 179–84.
152. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2008; 23(2): 240-1.
153. Messenger AG, Slatter DN, Bleehen SS. Alopecia areata –alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. *Br J Dermatol* 1986; 114: 337–47.
154. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Göksüğü N, Engin B, Kutlubay Z, Ed. Saç ve Saçlı Deri Dermoskopisi. "Dermatolojide Gelişmeler - 10", Dermatoloji Akademisi Derneği, İstanbul 2013.
155. Inui S, Nakajima T, Nakagawa K, Itami S. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol* 2008; 47(7): 688-93.
156. Miteva, M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(5): 1040-8.
157. Serrano-Falcon C, Fernandez Pugnaire MA, Serrano-Ortega S. Hair and scalp evaluation: the trichogram. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(10): 867-76.
158. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012; 166(5): 916-26.
159. Dy LC, Whiting DA. Histopathology of alopecia areata, acute and chronic: Why is it important to the clinician? *Dermatol Ther* 2011; 24(3): 369-74.
160. Peckham SJ, Sloan SB, Elston DM. Histologic features of alopecia areata other than peribulbar lymphocytic infiltrates. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(3): 615-20.
161. Whiting DA. Histopathology of alopecia areata in horizontal sections of scalp biopsies. *J Invest Dermatol* 1995; 104(suppl 5): 26S-7S.
162. Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1555-9
163. Ahmed Z, Banik RL, Paul HK, Jaigirdar QH, Begum F, Chowdhury SA. Histopathological changes in different stages of alopecia areata. *Mymensingh Med J* 2010; 19(1): 100-5.
164. 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: 131–5.
165. Werner B, Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata - part I. *An Bras Dermatol* 2012; 87(5): 742-7.

166. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(2): 177-88.
167. Finner AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Ther* 2011; 24(3): 348-54.
168. Abraham LS, Torres FN, Azulay-Abulafia L. Dermoscopic clues to distinguish trichotillomania from patchy alopecia areata. *An Bras Dermatol* 2010; 85(5): 723-6.
169. Zlotogorski A, Panteleyev AA, Aita VM, Christiano AM. Clinical and molecular diagnostic criteria of congenital atrichia with papular lesions. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 887-90.
170. Werner B, Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata - part II. *An Bras Dermatol* 2012; 87(6): 884-90.
171. Ross EK, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 799-806.
172. Lee JY, Hsu ML. Alopecia syphilitica, a simulator of alopecia areata: histopathology and differential diagnosis. *J Cutan Pathol* 1991; 18: 87-92.
173. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata – an evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol* 1963; 88: 290–7.
174. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 438-41.
175. Ucak H, Cicek D, Demir B, Erden I, Ozturk S. Prognostic factors that affect the response to topical treatment in patchy alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(1): 34-40.
176. Garg S, Messenger AG. Alopecia areata: evidence-based treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 15–8.
177. Richards RN. Update on intralesional steroid: focus on dermatoses. *J Cutan Med Surg* 2010; 14(1): 19-23.
178. Ferrando J, Moreno-Arias GA. Multi-injection plate for intralesional corticosteroid treatment of patchy alopecia areata. *Dermatol Surg* 2000; 26(7): 690-1.
179. Machonko T. Treatment of severe forms of alopecia areata by means of intralesional subcutaneous injections of hydrocortisone acetate suspension. *Przegl Dermatol* 1973; 60(4): 531-6.
180. Porter D, Burton JL. A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1971; 85: 272–3.
181. Kubeyinje EP. Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs. *East Afr Med J* 1994; 71: 674–5.

182. Chang KH, Rojhirunsakool S, Goldberg LJ. Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 909–12.
183. Sohn KC, Jang S, Choi DK, Lee YS, Yoon TJ, Jeon EK, et al. Effect of thioredoxin reductase 1 on glucocorticoid receptor activity in human outer root sheath cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 356: 810-5.
184. Aktas E, Aykol D. Approaches in the treatment of alopecia areata. *TÜRKDERM* 2004; 39: 20-7.
185. Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1276-7.
186. Mancuso G, Balducci A, Casadio C, Farina P, Staffa M, Valenti L, et al. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multi-center, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. *Int J Dermatol* 2003; 42: 572-5.
187. Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1243-7.
188. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 96-8.
189. Fiedler VC, Alaiti S. Treatment of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996; 14: 733-7.
190. Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1467–73.
191. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 287–90.
192. Hubiche T, Leaute-Labreze C, Taieb A, Boralevi F. Poor long-term outcome of severe alopecia areata in children treated with high-dose pulse corticosteroid therapy. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1136–7.
193. Alabdulkareem AS, Abahussein AA, Okoro A. Severe alopecia areata treated with systemic corticosteroids. *Int J Dermatol* 1998; 37: 622-4.
194. Burton JL, Shuster S. Large doses of glucocorticoid in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1975; 55: 493–6.
195. 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.
196. Perriard-Wolfensberger J, Pasche-Koo F, Mainetti C, Labarthe MP, Salomon D, Saurat JH. Pulse of methylprednisolone in alopecia areata. *Dermatology* 1993; 187: 282–5.

197. Sharma VK. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. *Int J Dermatol* 1996; 35: 133–6.
198. Sharma VK, Gupta S. Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata. *J Dermatol* 1999; 26: 562–5.
199. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(2): 191-202.
200. Ito T. Advances in the management of alopecia areata. *J Dermatol* 2012; 39(1): 11-7.
201. Summer KH, Goggelmann W. 1-chloro-2,4-dinitrobenzene depletes glutathione in rat skin and is mutagenic in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 1980; 77: 91-3.
202. BM El-Zawahry, DA Bassiouny, A Khella, NS Zaki. Five-year experience in the treatment of alopecia areata with DPC. *JEADV* 2010; 24: 264–9.
203. Cotellessa C, Peris K, Caracciolo E, Mordenti C, Chimenti S. The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 73–6.
204. Happle R. Diphenycprone for the treatment of alopecia areata: more data and new aspects. *Arch Dermatol* 2002; 138: 112–3.
205. MacDonald Hull S, Cunliffe WJ. Successful treatment of alopecia areata using the contact allergen diphenycprone. *Br J Dermatol* 1991; 124: 212–3.
206. Hatzis J, Georgiotou K, Kostakis P, Anastasiadis G, Tosca A, Varelzidis A, et al. Treatment of alopecia areata with diphenycprone. *Australas J Dermatol* 1988; 29: 33–5.
207. Sharma VK, Muralidhar S. Topical immunotherapy with diphenycprone in Indians with alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 290–9.
208. Orecchia G, Rabbiosi G. Treatment of alopecia areata with diphenycprone. *Dermatologica* 1985; 171: 193–6.
209. Monk B. Induction of hair growth in alopecia totalis with diphenycprone sensitization. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 154–7.
210. Ashworth J, Tuyp E. Allergic and irritant contact dermatitis compared in the treatment of alopecia totalis and universalis. *Br J Dermatol* 1989; 120: 397–401.
211. Gordon PM, Aldridge RD, McVittie E, Hunter JAA. Topical diphenycprone for alopecia areata: evaluation of 48 cases after 30 months follow-up. *Br J Dermatol* 1996; 134: 869–71.
212. Aghaei S. Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone (DPCP): experience in an Iranian population. *BMC Dermatol* 2005; 5: 6.
213. El Khoury J, Abd-el-Baki J, Succariah F, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M. Topical immunomodulation with diphenylcyclopropenone for alopecia areata: the Lebanese experience. *Int J Dermatol* 2013; 52(12): 1551-6.
214. Avgerinou G, Gregoriou S, Rigopoulos D, Stratigos A, Kalogeromitros D, Katsambas A. Alopecia areata: topical immunotherapy treatment with diphenycprone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(3): 320-3.

215. Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA, Böhm M. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone of patients with alopecia areata – a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 503–7.
216. Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, Lui H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1063–8.
217. Luk NM, Chiu LS, Lee KC, Chau CT, Lee VW, Chang M, et al. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone among Chinese patients with steroid resistant and extensive alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(3): 400-5.
218. Galadari I, Rubaie S, Alkaabi J, Galadari H. Diphenylcyclopropenone (diphencyprone, DPCP) in the treatment of chronic severe alopecia areata (AA). *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003; 35: 397–401.
219. Pericin M, Trueb RM. Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone: evaluation of 68 cases. *Dermatology* 1998; 196: 418–21.
220. Van der Steen PH, van Baar HM, Happle R, Boezeman JB, Perret CM. Prognostic factors in the treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 227–30.
221. Weise K, Kretzschmar L, John SM, Hamm H. Topical immunotherapy in alopecia areata: anamnestic and clinical criteria of prognostic significance. *Dermatology* 1996; 192: 129–33.
222. Firooz A, Bouzari N, Mojtahed F, Pazoki-Toroudi H, Nassiri-Kashani M, Davoudi M, et al. Topical immunotherapy with diphencyprone in the treatment of extensive and/or long-lasting alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19(3): 393-4.
223. Happle R. Antigenic competition as a therapeutic concept for alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1980; 267: 109-14.
224. Herbst V, Zoller M, Kissling S, Wenzel E, Stutz N, Freyschmidt-Paul P. Diphenylcyclopropenone treatment of alopecia areata induces apoptosis of perifollicular lymphocytes. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 537-42.
225. Happle R, Klein HM, Macher E. Topical immunotherapy changes the composition of the peribulbar infiltrate in alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1986; 278: 214-8.
226. Wasylyszyn T, Kozlowski W, Zabielski SL. Changes in distribution pattern of CD8 lymphocytes in the scalp in alopecia areata during treatment with diphencyprone. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 231-7.
227. Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, van der Steen P, Schaufele M, Henninger HP, Happle R. Cytokine mRNA levels in Alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropenone. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 530-3.
228. Price VH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 730-6.
229. Fiedler-Weiss VC. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 745-8.

230. Fiedler-Weiss VC, West DP, Buys CM, Rumsfield JA. Topical minoxidil dose-response effect in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1986; 122: 180–2.
231. Price VH. Topical minoxidil (3%) in extensive alopecia areata, including long-term efficacy. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 737-44.
232. Olsen EA, Whiting D, Bergfeld W, Miller J, Hordinsky M, Wanser R, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 767-74.
233. Fiedler-Weiss VC, Buys CM. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1491–3.
234. Nelson DA, Spielvogel RL. Anthralin therapy for alopecia areata. *Int J Dermatol* 1985; 24: 606–7.
235. Schmoeckel C, Weissmann I, Plewig G, Braun-Falco O. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1254–5.
236. Tang L, Cao L, Sundberg JP, Lui H, Shapiro J. Restoration of hair growth in mice with an alopecia areata-like disease using topical anthralin. *Exp Dermatol* 2004; 13: 5-10.
237. Taylor CR, Hawk JL. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol* 1995; 133: 914-8.
238. Mohamed Z, Bhouri A, Jallouli A, Fazaa B, Kamoun MR, Mokhtar I. Alopecia areata treatment with a phototoxic of UVA and topical 8-methoxypsoralen. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 552-5.
239. Healy E, Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata—does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br J Dermatol* 1993; 129: 42-4.
240. Behrens-Williams SC, Leiter U, Schiener R, Weidmann M, Peter RU, Kerscher M. The PUVA-turban as a new option applying a dilute psoralen solution selectively to the scalp of patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001; 449: 248-52.
241. Zakaria W, Passeron T, Ostovari N, Lacour JP, Ortonne JP. 308-nm excimer laser therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 837-8.
242. Raulin C, Gundogan C, Greve B, Gebert S. Excimer laser therapy of alopecia areata—side-by-side evaluation of a representative area [in German]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 524-6.
243. Gundogan C, Greve B, Raulin C. Treatment of alopecia areata with the 308-nm xenon chloride excimer laser: case report of two successful treatments with the excimer laser. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 86-90.
244. Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata. *Dermatol Surg* 2007; 33: 1483-7.

245. Yoo KH, Kim MN, Kim BJ, Kim CW. Treatment of alopecia areata with fractional photothermolysis laser. *Int J Dermatol* 2010; 49(7): 845-7.
246. Yamazaki M, Miura Y, Tsuboi R, Ogawa H. Linear polarized infrared irradiation using Super Lizer is an effective treatment for multiple-type alopecia areata. *Int J Dermatol* 2003; 42: 738-40.
247. Tzung TY, Chen CY, Tzung TY, Kao FJ, Chen WC. Infrared irradiation as an adjuvant therapy in recalcitrant alopecia areata. *Dermatol Surg* 2009; 35: 721-3.
248. Bissonnette R, Shapiro J, Zeng H, McLean DI, Lui H. Topical photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid does not induce hair regrowth in patients with extensive alopecia areata. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1032-5.
249. 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: 114-7.
250. Kim BJ, Min SU, Park KY, Choi JW, Park SW, Youn SW, et al. Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 216-20.
251. Gilhar A, Pillar T, Etzioni A. Topical cyclosporin A in alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 252-3.
252. Verma DD, Verma S, McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffman R, Fahr A. Treatment of alopecia areata in the DEBR model using cyclosporin A lipid vesicles. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 332-8.
253. Zeren i, Özkaya N, Tabakçı Ö. Alopesi areata tedavisinde intralezyonel siklosporin A. *Türkderm* 1996; 30: 126-8.
254. Mc Elwee KJ, Rushton DH, Trachy R, Oliver RF. Topical FK 506: a potent immunotherapy for alopecia areata? *Br J Dermatol* 1997; 137: 491-7.
255. Price VH, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 138-9.
256. Thiers BH. Topical tacrolimus: treatment failure in a patient with alopecia areata. *Arch Dermatol* 2000; 136: 124.
257. Rigopoulos D, Gregoriou S, Korfitis C, Gintzou C, Vergou T, Katrinaki A, et al. Lack of response of alopecia areata to pimecrolimus cream. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 456-7.
258. Ruzicka T, Assmann T, Honey B. Tacrolimus, the drug for the turn of the millennium? *Arch Dermatol* 1999; 135: 574-80.
259. Herane MI, Urbina F. Acquired trichomegaly of the eyelashes and hypertrichosis induced by bimatoprost. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 644-5.
260. Coronel-Perez IM, Rodriguez-Rey EM, Camacho-Martinez FM. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 481-5.

261. Roseborough I, Lee H, Chwalek J, Stamper RL, Price VH. Lack of efficacy of topical latanoprost and bimatoprost ophthalmic solutions in promoting eyelash growth in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 705–6.
262. Faghihi G, Andalib F, Asilian A. The efficacy of latanoprost in the treatment of alopecia areata of eyelashes and eyebrows. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 586–7.
263. Ranganath VK, Furst DE. Disease-modifying antirheumatic drug use in the elderly rheumatoid arthritis patient. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 197-217.
264. Ellis CN, Brown MF, Voorhees JJ. Sulfasalazine for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 541-4.
265. Aghaei S. An uncontrolled, open label study of sulfasalazine in severe alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 611-3.
266. Rashidi T, Mahd AA. Treatment of persistent alopecia areata with sulfasalazine. *Int J Dermatol* 2008; 47: 850-2.
267. Bakar O, Gurbuz O. Is there a role for sulfasalazine in the treatment of alopecia areata? *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(4): 703-6.
268. Joly P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 632-6.
269. Strober BE, Siu K, Alexis AF, Kim G, Washenik K, Sinha A, et al. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1082-4.
270. Strober BE, Menon K, McMichael A, Hordinsky M, Krueger G, Panko J, et al. Alefacept for severe alopecia areata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1262–6.
271. Abramovits W, Losornio M. Failure of two TNF-alpha blockers to influence the course of alopecia areata. *Skinmed* 2006; 5: 177-81.
272. Garcia Bartels N, Lee HH, Worm M, Burmester GR, Sterry W, Blume-Peytavi U. Development of alopecia areata universalis in a patient receiving adalimumab. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1654-5.
273. Ettefagh L, Nedorost S, Mirmirani P. Alopecia areata in a patient using infliximab: new insights into the role of tumor necrosis factor on human hair follicles. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1012.
274. Posten W, Swan J. Recurrence of alopecia areata in a patient receiving etanercept injections. *Arch Dermatol* 2005; 141: 759-60.
275. Akyol A, Alpsoy E, Yılmaz E, Baaran E. Alopecia areatada krioterapi ile elde edilen sonuçlar. XII. Prof Dr A. Lütfü Tat Simpozyumu Serbest Bildiriler Kitabı. Ankara 1995; 123-9.

276. Lei Y, Nie Y, Zhang JM, Liao DY, Li HY, Man MQ. Effect of superficial hypothermic cryotherapy with liquid nitrogen on alopecia areata. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1851–2.
277. Magee KL, Hsu SM, Tucker SB. Trial of intralesional interferon alfa in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1990; 126: 760-2.
278. Georgala S, Katoulis AC, Befon A, Georgala K, Stavropoulos PG. Inosiplex for treatment of alopecia areata: a randomized placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 422–4.
279. Garcia-Bravo B, Rodriguez-Pichardo A, Sanchez-Pedreno P, Camacho F. Nickel sulphate in the treatment of alopecia areata. *Contact Dermatitis* 1989; 20(3): 228-9.
280. Camacho FM Garcia-Hernandez MJ. Zinc Aspartate, biotin and clobetasol propionate in the treatment of alopecia areata in childhood. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 336-8.
281. Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, Garcia-Hernandez MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol* 2003; 42: 434-7..
282. Ruiz-Doblado S, Carrizosa, Hernandez MJ, Rodriguez-Pichardo A. Selective serotonin re-uptake inhibitors and alopecia areata. *Int J Dermatol* 1998; 38: 796-800.
283. Cipriani R, Perini GI, Rampinelli S. Paroxetine in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2001; 40: 600-1.
284. Willemsen R, Vanderlinden J, Deconinck A, Roseeuw D. Hypnotherapeutic management of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 233-7.
285. Talpur R, Vu J, Bassett R, Stevens V, Duvic M. Phase I/II randomized bilateral half-head comparison of topical bexarotene 1% gel for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 592-9.
286. Ehsani AH, Toosi S, Seirafi H, Akhyani M, Hosseini M, Azadi R, et al. Capsaicin vs. clobetasol for the treatment of localized alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(12): 1451-3.
287. Hay IC, Jamieson M, Ormerod AD. Randomised trial of aromatherapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1349-52.
288. Ogawa H, Imai R, Nishiyama S, Nakajima H, Ikezawa Z, Tokuda Y, et al. The effect of an anti-allergic drug on the disease activity of alopecia areata. *Skin Res* 1994; 36: 60–8.
289. Yoshizawa Y, Kawana S. Efficacy of ebasitne in the treatment of alopecia areata. *Jpn J Dermatol* 2005; 115: 1473–80.
290. Inui S, Nakajima T, Toda N, Itami S. Fexofenadine hydrochloride enhances the efficacy of contact immunotherapy for extensive alopecia areata: retrospective analysis of 121 cases. *J Dermatol* 2009; 36: 323–7.
291. Nonomura Y, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. Case of intractable ophiasis type of alopecia areata presumably improved by fexofenadine.
292. Kamada N, Hatamochi A, Shinkai H. Alopecia areata associated with myasthenia gravis and thymoma. *J Dermatol* 1997; 24: 769-72. *J Dermatol* 2012 ;39(12) :1063-4.

293. Marufi M. Akupunktur ile lokal alopesi areata tedavisi. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı 1982; 381-3.
294. Von der Velden EM, Drost BHIM, Ijesselmuiden OE, Baruchin AM, Hulsebosch HJ. Dermatography as a new treatment for alopecia areata of the eyebrows. *Int J Dermatol* 1998; 37: 617-21.
295. 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. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(3): 440-7.
296. Bhor U, Pande S. Scoring systems in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 315-21.
297. Daman LA, Rosenberg EW, Drake L. Treatment of alopecia areata with dinitrochlorobenzene. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1036-8.
298. Hull SM, Norris JF. Diphencyprone in the treatment of long-standing alopecia areata. *Br J Dermatol* 1988; 119: 367-74.
299. Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 751-61.
300. Micali G, Cicero RL, Nasca MR, Sapuppo A. Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Int J Dermatol* 1996; 35: 52-6.
301. Zemelka-Wiącek M, Szczepanik M. Tc1-mediated contact sensitivity reaction, its mechanism and regulation. *Postepy Hig Med Dosw* 2014; 68: 955-69.
302. Gocinski BL, Tigelaar RE. Roles of CD4+ and CD8+ T cells in murine contact sensitivity revealed by in vivo monoclonal antibody depletion. *J Immunol* 1990; 144(11): 4121-8.
303. Nakae S, Komiyama Y, Nambu A, Sudo K, Iwase M, Homma I, et al. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses. *Immunity* 2002; 17: 375-87.
304. Sun B, Zhang Y. Overview of Orchestration of CD4+ T Cell Subsets in Immune Responses. *Adv Exp Med Biol* 2014; 841: 1-13.
305. Oiso N, Kawada A. Renbök phenomenon in a patient with alopecia areata universalis and psoriasis. *J Dermatol* 2012; 39: 288-9.

10. EKLER

EK 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.

Akdeniz Üniversitesi Deri ve Zührevi hastalıkları polikliniğinde yürütülecek olan, Prof. Dr. Özlem Dicle'nin sorumlu araştırmacısı olduğu 'Alopesi areata hastalarında difenilsiklopropenon (DCP) ile kontakt immünoterapi tedavisi ve bu tedavinin IL-17 protein düzeylerine etkisi' isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın nasıl ve niçin yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıkları bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde alopesi areata hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu araştırmada sizden alınan biyopsi örnekleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilecektir. Uygulanacak tedavi olan DCP ise Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda hazırlanacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre 18 ay olup, araştırmada yer alacak gönüllü hastaların sayısı 50'dir. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Size ait bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir.

Alopesi areata özellikle saçlı deride olmak üzere vücudun herhangi bir alanında bölgesel veya daha az sıklıkla yaygın kıl kaybı ile giden, ataklarla seyreden, kalıcı saç kaybına neden olmayan bir kıl folikülü hastalığıdır.

Size uygulanacak tedavide kullanılan DCP alopesi areata sonucu oluşan kıl kaybını tedavi etmek için yerel olarak sürülen bir kimyasal maddedir. Bu kimyasal maddenin egzemaya benzer hafif bir alerjik durum yaratarak adeta bir yem gibi çalıştığı, bağışıklık sisteminin dikkatini kıl folikülü yerine kendi üzerine çekerek mevcut bölgedeki kılların tekrar büyümesine olanak sağladığı düşünülmektedir. Bu araştırmadaki DCP tedavisi duyarlandırma, doz bulma ve tedavi evresi olmak üzere 3 evreden oluşmakta olup toplamda 24 hafta sürecektir. Bu süre sonunda yanıt alındığı takdirde idame tedavisine geçilecektir. İdame evresinde tedavinin uygulanma sıklığı azaltılacaktır. Tedavinin etkinliğinin ve bu tedavinin sizin için gerçekten gerekli olup olmadığının anlaşılabilmesi için uygulama ilk 24 hafta saçlı derinizin sağ yarısında olan dökülmelere yapılacaktır. Bu aşamadan sonra tedavi başarılı olursa tüm dökük alanlara uygulamaya geçilecektir. Her ay klinik iyileşmenin oranı klinik muayene ve dermatoskopik (Dermatoskopi yağlanmış deri yüzeyinin, ışıklı bir büyütme sağlayan dermatoskop cihazı ile incelenmesidir)

muayene ile belirlenecek ve fotoğraf çekiminiz yapılacaktır. DCP tedavisi her hastada başarılı olamayabildiğinden ve tedaviye alınan yanıt değişebildiğinden 6 ay içinde sizde tedaviye yanıt görülmezse tedaviniz sonlandırılacak, başka tedavi seçenekleri açısından değerlendirileceksiniz. Bu yöntem hastalığınızın tedavisinde kullanılan tek seçenek değildir. Diğer tedavi seçenekleri ve riskleri hakkında araştırmacı doktorunuzdan detaylı bilgi alabilirsiniz.

Alopesi areatanın oluşum mekanizması ile ilgili verilerin sınırlı olması tedavide zorluklar yaratmaktadır. Bu araştırmada hastalığın oluşum mekanizması ve uygulanan tedavinin etki mekanizması araştırıldığından tedavi öncesi ve sonrası saçlı deri bölgenizden birer adet biyopsi anılacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma, araştırma boyunca hastalığınızla ilgili başka bir yerel ya da sistemik ilaç kullanmama ve başka nedenlerle ilaç almak durumunda kalındığında sorumlu araştırmacıya yapılan bir sonraki ziyarette, aradan geçen süre içinde maruz kalınan diğer hastalıkları ve gördüğü ilaç tedavilerini araştırmacıya bildirme, klinik araştırma sonucunda meydana gelmiş olabilecek bedensel zararı 5 gün içinde sorumlu araştırmacıya bildirme, maruz kaldığı bir zararın sebebinin veya boyutunun araştırılması ve hasarın azaltılması için gerekli bütün önlemleri alma veya alınan önlemlere uyma sizin sorumluluklarınızdır.

Tüm tedavi girişimlerinde olduğu gibi bu işlemde de bazı yan etkiler söz konusu olabilir. Tedavinin uygulandığı bölgede kaşıntı, kuruluk ve kızarıklık görülmesi tedavi etkinliği için istenen bir durumdur. Bunların dışında, deri renginde koyulaşma veya açılma, komşu bölgelerde lenf bezlerinde büyüme olabilir. Ateş ve grip benzeri belirtiler görülebilir. Bazen uygulama bölgesinde içi su dolu kabarıklıklar gelişebilmektedir. Eğer tedavi alanının dışında bir bölgeye temas olursa bu alanlarda da alerjik egzama gelişebilir. Daha nadir olarak tedavi sırasında yaygın bir döküntü gelişebilmektedir. Döküntünün derecesine göre tedavinize ek ilaçlar başlanabilir veya tedaviniz sonlandırılabilir. DCP tedavisinin fetüs üzerindeki etkileri bilinmediğinden üreme çağındaki kadınların uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanması gerekmektedir. Uygun doğum kontrol yöntemi hakkında araştırmacı tarafından detaylı bilgi alabilirsiniz. Hamileyseniz ya da 6 aylık süreçte hamile kalmayı planlıyorsanız veya emziriyorsanız tedaviye başlamamanız gerekmektedir. Diğer taraftan tedavi doğurganlığınızı etkilememektedir. Araştırma sırasında yapılacak biyopsi işlemi küçük cerrahi girişim olup diğer tıbbi tüm girişimlerde olduğu gibi bazı yan etkiler söz konusu olabilir. Bunlar; uygulanan anesteziye bağlı alerjik reaksiyonlar, kanama, yara yeri enfeksiyonu, skar oluşumu, iyileşme sonrası deride açık veya koyu renk değişikliği, işlem sırasında ya da

sonrasında ağrı, kullanılan dikiş materyaline karşı alerjik reaksiyon, hematoma, ödem, duyu kaybı gibi komplikasyonlardır. Yapılacak küçük cerrahi girişime bağlı gelişebilecek komplikasyonlar dışında hastalar için herhangi bir risk söz konusu değildir. Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacaktır.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 02422496704 no.lu veya 0507 5093310 no'lu mobil telefondan yardımcı araştırmacı Dr. Berna Nazlım'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız normal poliklinik başvurunuzda olduğu gibi yapılacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya geber kalmanız gibi nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçlı kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamanız ile söz konusu erişime izin vermiş kabul edilirsiniz. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır.

Çalışmaya katılma onayı:

Akdeniz Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler sözlü ve yazılı olarak aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Diğer taraftan bana bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Berna Nazlım'ı, Akdeniz Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim dalı 02422496704 no.lu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilmiştir.

Katılımcı

Adı, Soyadı :

Adres :

Tel :

İmza :

Tarih :

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin

Adı, soyadı :

Adres :

Tel :

İmza :

Tarih :

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Adı soyadı, unvanı :

İmza :

Tarih :

Olur alma işleminde başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı soyadı, unvanı :

İmza :

Tarih :

EK 2. Alopesi Areata Hastalarında Difenilsiklopropenon (DCP) Uygulaması Hasta Muayene İzlem Formu.

ALOPEŞİ AREATA HASTALARINDA DİFENİLSİKLOPROPENON (DCP) UYGULAMASI HASTA MUAYENE VE İZLEM FORMU

Adı Soyadı		Muayeneyi yapan doktor	
Doğum Tarihi			
Cinsiyet			
Dosya No		Muayene Tarihi	
Tel No			
İletişim Adresi			

Hastanın Yakınması:

Saç dökülmesi, lokal		Bıyıkta dökülme	
Saç dökülmesi, yaygın		Vücut kıllarında dökülme	
Kaşlarda dökülme		Koltuk altı kıllarında dökülme	
Kirpiklerde dökülme		Kasık kıllarında dökülme	
Sakalda dökülme			

Hastalığın başlangıç yaşı:

Yakınmanın Süresi:

----- gündür	----- haftadır	----- aydır
----- yıldır		

Yakınmanın Seyri:

Akut		Kronik-intermittan		Kronik-persistan		Sabit	
------	--	--------------------	--	------------------	--	-------	--

Varsa Atak sayısı:

1		2-10		>10	
---	--	------	--	-----	--

Öykü:

--

Eşlik eden hastalıklar, durumlar:

Atopi öyküsü (kendinde)	Otoimmün hepatit	Kollojen doku hastalığı	Otoimmün hemolitik anemi	
	Primer biliyer siroz			
Atopi öyküsü (ailede)	Ülseratif kolit	Sistemik lupus eritematozus	Otoimmün trombositopeni	
	Crohn		Pernisyöz anemi	
Down sendromu	Çölyak	Romatoid artrit	Otoimmün	
Kardiyovasküler hst.	Diyabetes Mellitus	Polimiyozit	Addison hst.	
Psikiyatrik hst.	TİP 1	TİP2	Dermatomyozit	Miyastenia gravis
Diğer	Tiroid hastalığı	Sjögren sendromu	Psoriasis	
	Toksik guatr			
	Hashimoto tiroiditi	Skleroderma	Kontakt dermatit	
Açıklama:				

Saç hastalığı dışında sürekli kullandığı ilaçlar :

--

Saç hastalığı için daha önce kullandığı ilaçlar :

Topikal	
Sistemik	
Fototerapi	
İntralezyonel KS enjeksiyonu	
Bitkisel ürün ve diğer ajanlar	

Ailede alopesi areata öyküsü:

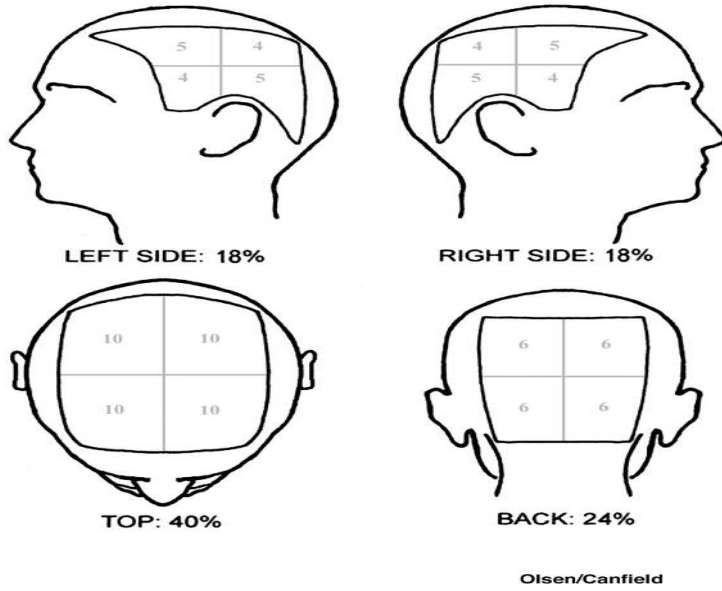
Annede		Kardeşte		Akrabalarda (baba)	
Babada		Çocuklarda		Akrabalarda (anne)	
				Uzak akraba	

Saç ve vücut kıllarının muayenesi:

Saç ↓ ya da alopesik yama mevcut	Bıyık ↓ ya da alopesik yama mevcut	
Kaşlar ↓ ya da alopesik yama mevcut	Vücut kıllanma ↓ ya da alopesik yama mevcut	
Kirpik ↓ ya da alopesik yama mevcut	Aksiller kıllanma ↓ ya da alopesik yama mevcut	
Sakal ↓ ya da alopesik yama mevcut	Genital kıllanma ↓ ya da alopesik yama mevcut	

Alopesi lokalizasyonu:

Verteks		Sağ parietal		Sağ temporal		Frontal	
Oksipital		Sol parietal		Sol temporal		Ofiazis	
						Yaygın	

Alopesi tutulum derecesi:

<%25		%50-74		Alopesi totalis	
%25-49		%75-99		Alopesi universalis	

Baskın saç rengi:

Siyah				Sarı	
Kahverengi	K		O	A	Gri
Kızıl					Beyaz

Diğer muayene bulguları:**Tırnaklar:**

Tırnak bulgusu yok		Tırnak patolojisi var	
Varsa tırnak bulgusu	Tutulan tırnak sayısı	El	Ayak
Pitting			
Trakionişi			
Kalınlaşma			
Renk değişikliği			
Red lunula			

Diğer:

Porto şarabı lekesi yok		Porto şarabı lekesi var	
Diğer :			

Tanı ve hastalığın şiddetine yönelik yapılmış testler:

Çekme testi negatif		Çekme testi pozitif	
Dermoskopi normal		Anormal dermoskopi	
		Sarı nokta	
		Kadaverik saç	
		Ünlem saç	
		Kırık saç	
		Vellus kıllar	
		Beyaz saçlar	
Trikoqram			
Biyopsi			

Dosyada yer alan tetkikleri:

Hemogram					
ALT		CRP		Anti- hTG	
AST		ferritin		Anti-TPO	
Kreatinin		TSH			
Ig E		sT4			
Sedimentasyon hızı		TSH reseptör antikor			
Diğer:					

Fotodökümantasyon tarihleri:

...../...../...../
...../...../...../
...../...../...../
...../...../...../
...../...../...../
...../...../...../
...../...../...../
...../...../...../
...../...../...../
...../...../...../
...../...../...../
...../...../...../

EK 3. Difenilsiklopropenon (DCP) Tedavi Şeması

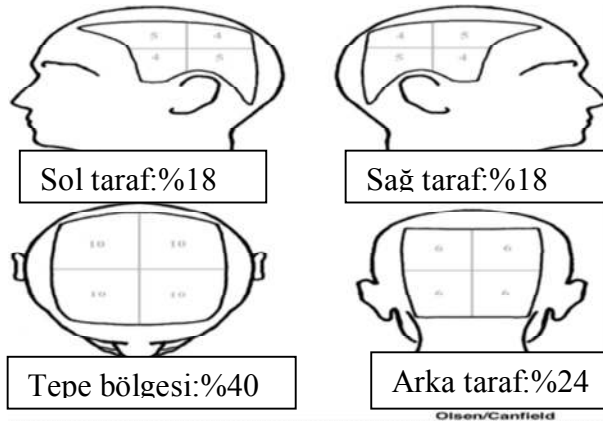
DİFENİLSİKLOPROPENON (DPCP) TEDAVİ ŞEMASI

Adı-soyadı:

Tarih:

Dosya no:

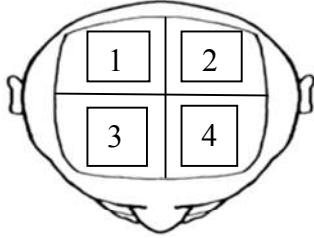
Alopesi areata tutulum derecesi (SALT SKOR) :



SALT SKOR

S0	Saç kaybı yok
S1	Saç kaybı < %25
S2	Saç kaybı %25-49
S3	Saç kaybı % 50-74
S4	Saç kaybı %75-99
S5	Saç kaybı % 100

Sensitizasyon:



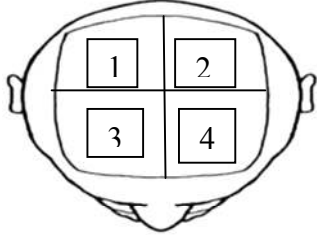
No	Uygulama yeri	Tarih	% konsantrasyon	Uygulama süresi	Reaksiyon	LAP
1.						
2.						
3.						

Reaksiyon :

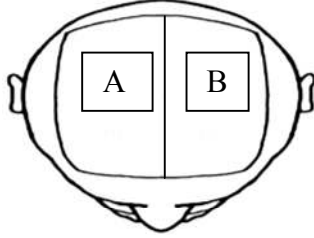
1=	Şiddetli / kabarcık, eritem, kaşıntı	3=	Zayıf/ kırmızılık
2=	Orta / kırmızılık, kaşıntı	4=	Reaksiyon yok

Uygun doz saptanması için doz uygulamaları:

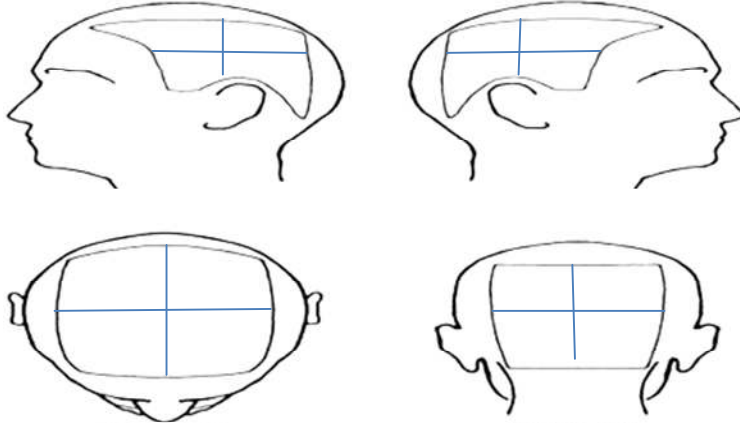
4 kadran



2 kadran



No	Uygulama kadranı	Tarih	% konsantrasyon	Reaksiyon	LAP
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					

Tedavi alanı:**Tedavi şeması:**

Seans	Tarih	%konsantrasyon	Uygulama süresi	Reaksiyon	LAP	SALT skor	Yan etki
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							
7.							
8.							
9.							
10.							
11.							
12.							
13.							
14.							
15.							
16.							
17.							
18.							
19.							
20.							
21.							
22.							
23.							
24.							
25.							
26.							
27.							
28.							
29.							
30.							

Lezyonlu tüm alanlara uygulamaya başlama tarihi:
İyileşmenin değerlendirilmesi:

A0-değişiklik yok
A1-%1-24
A2-%25-49
A3-%50-74
A4-%75-99
A5-%100

Hafta	İyileşme oranı	A skor	fotodökümentasyon
4.			
8.			
12.			
16.			
20.			
24.			

Tedavi edilmeyen alanlarda yeniden uzama:

Hafta	Yer	SALT skor

İdame şeması:

Haftada 1

	Tarih	Relaps		Tarih	Relaps		Tarih	Relaps		Tarih	Relaps
1			9			17			25		
2			10			18			26		
3			11			19			27		
4			12			20			28		
5			13			21			29		
6			14			22			30		
7			15			23			31		
8			16			24			32		

2 haftada 1

	Tarih	Relaps		Tarih	Relaps		Tarih	Relaps		Tarih	Relaps
1			2			3			4		

3 haftada 1

	Tarih	Relaps		Tarih	Relaps		Tarih	Relaps		Tarih	Relaps
1			2			3			4		

4 haftada 1

	Tarih	Relaps		Tarih	Relaps		Tarih	Relaps		Tarih	Relaps
1			2			3			4		