

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR

ANABİLİM DALI

**ALOPEŞİ AREATADA UVA1 LAZER
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ANIL MAKARA

BOLU

2014

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR

ANABİLİM DALI

**ALOPESİ AREATADA UVA1 LAZER
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ANIL MAKARA

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. NADİR GÖKSÜGÜR

BOLU

2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında sağladığı bilimsel çalışma ortamıyla eğitimimde desteğini ve yardımlarını her zaman gördüğüm, ayrıca tez danışmanım olarak da yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Nadir Göksügür'e, eğitimimiz süresince bilgi ve birikimlerinden her zaman faydalanma fırsatı veren ve birlikte çalıştığımız süre boyunca bana her zaman sabır, hoşgörü ve özveri gösteren, değerli hocalarım Doç. Dr. Ali Haydar Parlak ve Doç. Dr. Mualla Polat'a, yakın zamanda çalışma fırsatı bulduğum değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Betül Şereflican'a, bir dönem birlikte çalıştığımız ve bana yeni ufuklar açan değerli hocam Prof. Dr. Başak Kandi'ye, asistanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman yardımlarını gördüğüm Uzm. Dr. Yasemin Yıldırım, Uzm. Dr. İsmail Örs, Uzm. Dr. Erkan Kılıç, Dr. Hatice Kaya, Dr. Bengü Altunay Tuman, Dr. Gülden Konur'a, rotasyonlarımda bilgilerinden faydalanma fırsatı bulduğum değerli hocalarıma, asistanlığım süresince uyum içinde çalıştığım, her zaman yardım ve dostluklarını gördüğüm hemşire arkadaşlarıma, hastanemizin diğer tüm personeline, hayatımda attığım her adımda yanımda olan ve benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşime ve hayatımı paylaştığım kıymetli eşime çok teşekkür ederim.

Dr. Anıl Makara

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 Alopesi areata	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Etiyoloji ve Patogenez	2
2.1.3 Klinik Bulgular	4
2.1.4 Histopatoloji	6
2.1.5 Tanı	7
2.1.6 Ayırıcı Tanı	7
2.1.7 Prognoz	8
2.1.8 Tedavi	8
2.1.8.1 Topikal Kortikosteroidler	8
2.1.8.2 İntralezyonel Kortikosteroidler	9
2.1.8.3 Minoksidil	10
2.1.8.4 Antralin	10
2.1.8.5 Topikal İmmünoterapi	11
2.1.8.6 Topikal Kalsinörin İnhibitörleri	12
2.1.8.7 Beksaroten	12
2.1.8.8 Kapsaisin	13
2.1.8.9 Prostaglandin Analogları	13

2.1.8.10 Sistemik Kortikosteroidler	13
2.1.8.11 Siklosporin	14
2.1.8.12 Metotreksat	14
2.1.8.13 Sülfasalazin	14
2.1.8.14 Azotiyopürin	15
2.1.8.15 Psoralen + Ultraviyole A (PUVA)	15
2.1.8.16 Ultraviyole B (UVB)	17
2.1.8.17 Diğer Işık ve Lazer Tedavi Seçenekleri	17
2.2 Ultraviyole A1 (UVA1) Tedavisi	18
2.2.1 UVA1 ve Apoptozun İndüklenmesi	18
2.2.2 UVA1 ve Sitokin Üretimi	18
2.2.3 Fibroblastlar Üzerine Etkisi	19
2.2.4 Diğer Etkileri	19
2.2.5 Tedavide Kullanıldığı Hastalıklar	19
2.2.6 Yan Etkileri	19
2.2.7 Kontraendikasyonları	20
3 GEREÇ VE YÖNTEM	21
4 BULGULAR	27
5 TARTIŞMA	38
6 SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7 KAYNAKLAR	49

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Laser Alba 355 teknik özellikleri	23
Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri, prognositik faktörleri, tedaviye yanıtları ve yan etkiler	28
Tablo 3. Amerikan Ulusal Alopesi Areata Derneğinin (ANAAF) saç gelişim paternine göre skarlama sistemi	29
Tablo 4. Amerikan Ulusal Alopesi Areata Derneğinin (ANAAF) skarlmasına göre hastaların saç gelişim skarlari	29
Tablo 5. Hastaların prognositik faktörleri ve tedavi cevabına etkileri	31

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Laser Alba 355 UVA 1 lazer cihazı (a) ve lazer cihazının uygulamaya hazır haldeki ekranı (b)	24
Şekil 2. Laser Alba 355 UVA1 lazer tedavisi alan bir olgu (a), aynı olgunun saçlı derisindeki lezyonun üzerinde UVA1 lazer ışımalarının görünümü (b)	25
Şekil 3. Tedaviye tam yanıt veren olgu 6'nın saçlı derisindeki lezyonun tedavi öncesi (a), 4. hafta (b), 8. hafta tedavi sonu (c) ve tedavi sonrası 12. hafta kontrol (d) görünümü	33
Şekil 4. Tedavi sonrası tam yanıt alınan olgu 9'un saçlı derisindeki lezyonun tedavi öncesi (a), tedavinin 4. haftası (b) ve tedavi sonrasındaki (c) görünümü	34
Şekil 5. Tedaviye kısmi yanıt veren olgu 11'in saçlı derisindeki lezyonun tedavi öncesi (a), 4. hafta (b), 8. hafta tedavi sonu (c) ve tedavi sonrası 12. hafta kontrol (d) görünümü	35
Şekil 6. Tedaviye minimal yanıt veren olgu 2'nin oksipital alandaki alopesik alanın tedavi öncesi (a), 4. hafta (b), 8. hafta tedavi sonu (c) görünümü	36
Şekil 7. Tedaviye yanıt alınamayan olgu 3'ün oksipital alandaki alopesik alanın tedavi öncesi (a), 4. hafta (b), 8. hafta tedavi sonu (c) görünümü	37

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AA:	Alopesi Areata
AT:	Alopesi Totalis
AU:	Alopesi Universalis
UVA:	Ultraviyole A
PUVA:	Psoralen + Ultraviyole A
UVA1:	Ultraviyole A1
UVB:	Ultraviyole B
HLA:	İnsan Lökosit Antijeni
MHC:	Majör Histokompatibilite Kompleks
TGF:	Transforming Growth Faktör
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
IGF-1:	İnsülin Benzeri Growth Faktör
MSH:	Melanosit Uyarıcı Hormon
ICAM-2:	İntersellüler Adezyon Molekülü 2
ELAM-1:	Endotel Lökosit Adezyon Molekülü 1
DEBR:	Dundee Deneysel Sıçan Modeli
IL:	İnterlökin
IFN:	İnterferon
APECED:	Otoimmün Poliendokrinopati- Kandidiyazis- Ektodermal Dispalzi
CGRP:	Kalsitonin Geni İlişkili Peptit
VİP:	Vazoaktif İntestinal Peptit
DNCB:	Dinitroklorobenzen
SADBE:	Skuarik Asit Dibütil Ester
DPCP:	Difenilsikloprofenon
NK Hücre:	Doğal Öldürücü Hücre
SALT:	Severity of Alopecia Tool
ALA:	Aminolevülinik Asit
PLEVA:	Pitriyazis Likenoides et Varioliformis Akuta
TSH:	Tiroid Stimülan Hormon
T3:	Triiyodotironin

T4:	Tiroksin
Anti-Tg:	Antitiroglobülin Antikor
Anti-Tpo:	Antitiroid Peroksidaz Antikor
ANAAF:	Amerikan Ulusal Alopesi Areata Derneği
PASI:	Psoriazis Alan Şiddet İndeksi
PRP:	Trombositten Zengin Plazma
Nd:YAG:	Neodymium Doped: Yttrium Aluminium Garnet
Nd: YVO4:	Neodymium Doped: Yttrium Orthovanadate
TEM00:	Transvers Elektromanyetik Mod
ns:	nanosaniye
kW:	Kilowatt
mJ:	milijul
kHz:	Kilohertz
mm:	milimetre
mg:	miligram
ml:	mililitre
nm:	nanometre

ÖZET

Alopesi areata; saçlı deri sık olmak üzere, kaşlar, kirpikler, sakal bölgesi veya vücudun diğer alanlarında bulunan kılların lokalize veya diffüz kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojisi açık olmamakla birlikte etyopatogenezinde otoimmünite sorumlu tutulmaktadır. Alopesi areata tedavisinde ana amaç hastalık aktivitesini durdurmaktır. Bu tedavi yöntemleri arasında en sık tercih edilenler; kortikosteroidler, antralin, fototerapi (PUVA, dar bant UVB), topikal minoksidil ve kontakt duyarlandırıcılardır. Dirençli vakalarda ise metotreksat, siklosporin, sülfasalazin ve azotiyopürin gibi immünsupresör ajanlar kullanılabilir. Biz de çalışmamızda UVA1 lazer tedavisinin alopesi areata tedavisindeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya kliniğimize başvuran ve son 1 ay içerisinde herhangi bir tedavi almamış, eşlik eden ağır sistemik hastalığı olmayan, sistemik immünsupresif tedavi almayan, UV hassasiyeti ve fotosensitivitesi olmayan, hamilelik ve emzirme gibi bir durumu olmayan, geçirilmiş cilt kanseri öyküsü olmayan alopesi areata tanılı 21 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 3'ü tedavi sırasında kişisel sebeplerden dolayı çalışmadan ayrıldı ve kalan 18 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların lezyon alanına haftada 2 seans olacak şekilde toplam 8 hafta süre ile Laser Alba 355 (Elettronica Valseriana, Casnigo, Italy) cihazı ile UVA1 lazer tedavisi uygulandı. 4. hafta ve 8. hafta sonunda sonuçlar değerlendirildi ve lezyon alanları fotoğraflandı. Tedavi uygulanan alanda yanıt tam (>90 iyileşme), kısmi (% 50-90 iyileşme), minimal (% 10-50 iyileşme) ve yanıtız (< 10 iyileşme) olmak üzere 4 kategoride değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme yapılırken hastalar yanıt durumuna göre *iyi yanıt* (tam yanıt + kısmi yanıt) ve *kötü yanıt* (minimal yanıt + yanıt alınmayan) şeklinde 2 gruba ayrıldı.

Değerlendirmeye alınan 18 hastanın 5'inde (% 27) tedaviye tam yanıt, 5'inde (% 27) kısmi yanıt, 3'ünde (% 17) tedaviye minimum yanıt gözlendi ve 5'i ise (% 27) ise tedaviye yanıtız olarak değerlendirildi. Ayrıca hastalarda incelenen cinsiyet, aile öyküsü varlığı, hastalık başlangıç yaşı ve süresi, tırnak tutulumu, rekürrens öyküsü, atopi öyküsü, tiroid patolojisi, aktif dökülme varlığı, tutulum bölgesi gibi parametrelerin tedaviye yanıt üzerine etkilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Sonuç olarak, alopesi areata tedavisinde kullandığımız 355 nm UVA1 lazer ile çalışmamızda iyi sonuçlar elde edilmiş ve önemli bir yan etki görülmemiştir. Yapılacak kontrollü klinik çalışmalar ile optimum haftalık seans sayısı, toplam tedavi süresi, tedavi dozu, yan etki profili ve tedaviye yanıtı etkileyen faktörler daha net belirlenebilir. UVA1 lazer ve buna benzer yeni lazer teknolojileri tedavisinde zorluk çekilen deri hastalıklarında ümit vadetmektedir ve bu yöntemler her geçen gün yeni uygulama alanları bulacaktır.

ABSTRACT

Alopecia areata is a disease which is characterized by localized or diffused hair loss more often in scalp, eyebrows, eyelashes, beard or in other areas of the body. Although the etiology is not clear, it is accepted that autoimmunity is responsible for the pathogenesis. Main goal of the treatment for alopecia areata is to stop the disease activity. Among these treatment methods; corticosteroids, anthralin, phototherapy (PUVA, narrow-band UVB), topical minoxidil and contact sensitizers are mostly preferred. Immunosuppressant agents such as methotrexate, cyclosporine, azathioprine and sulfasalazine can be used in resistant cases. In this study we aimed to evaluate the effectiveness of UVA1 laser therapy in the treatment of alopecia areata.

Twenty one alopecia areata patients were included in this study who did not receive any treatment within the last 1 month, without concomitant severe systemic disease, UV sensitivity or photosensitivity, systemic immunosuppressive therapy, pregnancy and lactation, skin cancer history. Three patients withdrew from the study due to personal reasons and the remaining 18 patients were evaluated. UVA1 laser therapy was performed with Laser Alba 355 (Elettronica Valseriana, Casnigo, Italy) and every lesion was treated 2 sessions per week and total of 8 weeks. The results were evaluated at the end of week 4 and week 8 and lesion areas were photographed. The response were evaluated in 4 groups as complete response ($> 90\%$ hair regrowth), partial response ($50-90\%$ hair regrowth), minimal response ($10-50\%$ hair regrowth) and no response ($< 10\%$ hair regrowth). According to treatment response, patients were divided into two groups for statistical evaluation; *good response* (complete response + partial response) and *poor response* (minimal response + no response).

Five of 18 patients (27.7%) had complete response, 5 patients (27.7%) had partial response, 3 patients (16.6%) had minimal response and 5 patients (27.7%) had no response. Additionally, impact of the gender, family history, age of disease onset, duration of disease, nail involvement, history of recurrences, history of atopy, thyroid function abnormalities, presence of disease activity and location of the involvement on treatment response were found statistically insignificant ($p > 0.05$).

As a conclusion, in our study good responses were obtained with 355 nm UVA1 laser treatment and no important adverse reactions were observed. With further clinical investigations, optimal weekly laser application frequency, total duration of treatment, dosage of laser radiation, possible side effects and the factors that effecting the response to therapy can be clearly identified. UVA1 laser and similar laser technology are promising for treatment of recalcitrant skin diseases and these methods will find every day new application areas.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alopesi areata; saçlı deri sık olmak üzere, kaşlar, kirpikler, sakal bölgesi veya vücudun diğer alanlarında bulunan kılların bir bölümünün veya tamamının dökülmesi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojisi tam aydınlatılamamış olmasına rağmen en çok suçlanan etkenler; stres, bazı enfeksiyon ajanları, aşılar, genetik ve hormonal faktörlerdir. Bununla birlikte etyopatogeneze büyük oranda otoimmünite sorumlu tutulmaktadır.

Alopesi areatada önleyici bir tedavi yaklaşımı yoktur. Tedaviler daha çok hastalık aktivitesini durdurmaya yöneliktir. Bu tedavi yöntemleri arasında en sık tercih edilenler kortikosteroidler, antralin, fototerapi (PUVA, dar bant UVB), topikal minoksidil ve kontakt duyarlandırımcılardır. Daha inatçı ve tedaviye dirençli vakalarda ise metotreksat, siklosporin, sülfasalazin ve azotiyopürin gibi immünsupresyon yapan tedavi yöntemleri kullanılabilir fakat bu seçeneklerin çoğunda potansiyel yan etkiler bu tedavilerin kullanımını kısıtlamaktadır.

Fototerapi, sistemik yan etkileri en aza indirerek doğrudan bir etki yarattığından epidermis ve dermisi tutan deri hastalıklarında avantajlı bir tedavi yöntemidir. UVA1 fototerapisi yakın zamanda spesifik bir fototerapi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Derinin derin tabakalarına penetre olması ve hastalık sebebi olan T hücreleri üzerinde değişikliğe neden olabilmesi avantajlarıdır ve yan etki profili diğer fototerapi yöntemlerine kıyasla daha iyidir. Yeni bir fototerapi metodu olan UVA1 lazer tedavisi ise ilk kez psoriasis lezyonları üzerinde denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmanın amacı; UVA1 lazer tedavisinin yama tarzında alopesi areata lezyonlarında etkinliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Alopesi Acreata

Alopesi areata (AA), saçlı deri veya gövdede kılların skar bırakmadan dökülmesi ile karakterize, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Genellikle ani başlayan yama tarzında dökülme şeklinde görülür fakat diffüz veya total dökülme de görülebilir (2).

2.1.1 Epidemiyoloji

Alopesi areata, dünya genelindeki tüm toplumlarda görülen bir hastalıktır (3). Hastalık ile ilgili yapılmış epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında, dermatoloji polikliniğine başvuran hastalarda görülme sıklığı % 0,7 ile % 3,8 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (2,4). Genel popülasyonda insidansı % 0,1 - % 0,2 arasında değişmektedir ve yaşam boyu ortaya çıkma riski % 1,7 olarak bildirilmiştir (1,5). Genel olarak kadın ve erkekler, hastalıktan eşit olarak etkilenir (1-3). Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. En sık 20 - 40 yaş arasında görülür (6). AA olgularının yaklaşık % 20'sini çocuklar oluşturmaktadır (7). Çocuklarda ise en sık 0 - 5 yaş arasında görülür (8). Hastaların % 60'ında ilk lezyon 20 yaşından önce, % 85,5'inde ise lezyonların 40 yaşından önce oluştuğu bildirilmiştir (2,3).

2.1.2 Etiyoloji ve Patogenez

Alopesi areatalı olguların % 10-20'sinde aile öyküsü mevcuttur. Bu da hastalıkta genetik faktörlerin rolü olabileceğini düşündürür (6). Hastalığın 30 yaşından önce ortaya çıktığı bireylerde aile öyküsünün daha sık olduğu öne sürülmüştür (6). Ayrıca AA'nın monozygotik ikizlerde benzer zamanda başlangıç gösterip, benzer klinik seyir gösterdiği bildirilmiştir (3). Genetik faktörlerin AA etiyopatogenezindeki etkisini belirlemek için yapılan çalışmalar yeterli olmamakla birlikte istisnai aileler dışında, AA klasik mendelian yolla kalıtılan bir hastalık değildir, yani multifaktöriyel bir kalıtım söz konusudur (6).

Alopesi areatanın bazı HLA tipleri ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. HLA-A1, HLA-B62, HLA-DQ1 ve HLA-DQ3 alopesi areatalı hastalarda varlığı gösterilmiş doku tipleridir. ABD'de yapılan bir çalışmada AA'lı hastalarda DQB1*0301 yükselirken,

DQB1*0603' te düşüş saptanmıştır. Danimarka'da yapılan bir çalışmada ise DQA1*0501, DQB1*0301 ve DPA1*0103 alelleri olan kişilerin AA gelişimi açısından daha riskli olduğu belirtilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada ise HLA-A*02, HLA-A*03, HLA-B*18, HLA-B*27, HLA-B*52 ve HLA-CW*0704 alelleri AA hastalarında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. HLA- DR, HLA- DQ ile olan bu ilişki, hastalıkta T hücrelerinin ve otoimmüitenin rolü olabileceğini düşündürmektedir (1).

Sağlıklı bir kıl folikülünde MHC Klas 1 ve 2 ekspresyonu yoktur. Burada TGF beta, IGF-1 ve alfa MSH gibi çeşitli immünsüpresif moleküller üretilir. Aksine alopesi areata hastalarında kıl folikülünde MHC Klas 1 ve 2 ekspresyonunda artış ve immünsüpresif moleküllerde azalma görülür. Hastalığın progresyon döneminde etkilenen bölgedeki peribulbar ve perivasküler zonda doku adezyon moleküllerinin (ICAM- 2, ELAM- 1) üretiminin arttığı gösterilmiştir (9).

Dundee Deneysel Alopesik Sıçan Modeli (DEBR) ve C3H/HeJ fare modelinde ortaya çıkan alopesik lezyonlar, klinik ve patolojik olarak insanlardaki lezyonlar ile benzerlik göstermektedir. Bu hayvan modellerinde kıl folikül antijenlerine karşı oluşan antikorlarda ve HLA Klas 1-2 moleküllerinin ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (1,3). AA hastalarında foliküler yapılar karşı oluşmuş otoantikorlar mevcuttur. Hastalığa özel otoantikorlar henüz tespit edilememiştir ancak antitiroid antikor, antinükleer antikor, gastrik paryetal hücre antikorlarının prevalansı artmıştır (1).

Diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili otoantikorların artması ile paralel olarak otoimmün hastalıklarla birlikte görülme oranları da yükselmiştir. AA ile en güçlü ilişkisi bulunan hastalıklar tiroid bozuklukları ve vitiligidir. Ayrıca pernisiyöz anemi, diyabet, lupus eritematozus, miyastenia gravis, liken planus, otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 ve çölyak hastalığı da bu listede yer alır (1). Bunun yanında alopesi areata hastalarının aile bireylerinde tip 1 diyabet riski normal popülasyona göre yüksek saptanırken, hastalarda tip 1 diyabet insidansının genel popülasyona oranla daha düşük olabileceği bildirilmiştir (3).

Alopesi areata hastalarının kanında, kıl folikülüne karşı dolanan antikorlar normal kişilere göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Bununla birlikte *in vivo* çalışmalarda antikor bağlanması gösterilememiştir (1). Pigmente saçların daha çok etkilenmesi

nedeniyle AA'da foliküler melanositlerin olası hedef olabileceği de düşünülmektedir (10).

Sitokin üretiminde oluşan bazı defektler otoimmün hastalık oluşumunu tetikleyebilir. İnterlökin 1 (IL-1) saç dökülmesinde önemli bir tetikleyici olarak suçlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda AA erken döneminde IL-1 ekspresyonu gösterilmiş ve bu sitokin kıl gelişimini negatif yönde etkileyebileceği öne sürülmüştür. Bazı çalışmalarda IFN gama, IL-5 ve IL-6 ile AA arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (1,11,12).

Alopesi areatanın 21. kromozom bozuklukları ile ilişkili olan Down Sendromu ile birlikteliği yüksektir ve otoimmün poliendokrinopati ile birlikte de görülebilir. Bu ilişki sorumlu genin 21. kromozom üzerinde olabileceğini düşündürmüştür. Otoimmün poliendokrinopati -kandidiazis - ektodermal displazi (APECED) hastalarında alopesi areata sıklığı % 30'a çıkmıştır. Bu hastalık 21. kromozom üzerindeki otoimmün regülatör (AIRE) genin mutasyonu sonucu oluşur (9).

Yapılan çalışmalar atopinin, AA hastalarında genel popülasyona oranla daha yüksek oranda olduğunu, atopisi olanlarda hastalığın daha şiddetli bir seyir gösterdiğini ve erken yaşta başlamaya meyilli olduğunu göstermiştir (6,13). AA patogenezinde viral enfeksiyonlar, aşılardan incelenmiş fakat herhangi bir ilişki net olarak gösterilememiştir (9).

İmmünomodülatör nöropeptitler arasında substans P, kalsitonin, kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) ve vazodilatör intestinal peptit (VIP) bulunmaktadır. Etkilenen saçlı deride CGRP ve substans P düzeylerinde düşüş saptanmıştır. AA patogenezinde bu nöropeptitlerin düşüklüğünün rol oynayabileceği öne sürülmüştür (9,10).

Alopesi areatalı hastalarda anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon riski normal popülasyona göre yüksektir. Şizofreni riskinde ise azalma olduğu bildirilmiştir. Alopesi areatalı hastalarda ortaya çıkabilecek psikiyatrik patolojilerin çeşitliliğinin AA'nın başlangıç yaşı farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (14).

2.1.3 Klinik Bulgular

Alopesi areata genellikle ani başlayan, sınırları belirgin, oval veya yuvarlak şekilli skar bırakmayan saç dökülmesi ile karakterizedir. Lezyonun lokalizasyonu ve boyutu

rastgele ortaya çıkmaktadır (15). Saçlı deri en sık tutulan bölge olmakla birlikte kaşlar, kirpikler, sakal bölgesi, ekstremiteler, aksiller alan ve pubik bölgedeki kıllarda da dökülme olabilir (1,3). Tutulan alandaki deri sıklıkla düz ve normal görünümündedir (6,15). Nadiren hafif pembemsi renk gözlenebilir. Genellikle lezyon alanında semptom yoktur fakat hastalar bazen aktif dökülme döneminde karıncalanma, kaşıntı ya da dizestezi tarifleyebilir (15). Aktif dönemde alopesik alan veya çevresinde “*ünlem işareti saç*” denilen kolayca çekilebilen, kırılmış kıllar mevcuttur (6).

Alopesi areata kılların dökülme paternine göre klinik tiplere ayrılır. Saçlı deride belirli bir alanda kılların dökülmesi ile karakterize olan form; “*yama tarzında (patchy) alopesi*” areatadır. En sık görülen formdur ve hastaların % 75’inden fazlasında görülür. Çok sayıda aktif, stabil veya iyileşen yamalar içeren forma ise “*retiküler alopesi areata*” denir. Hastaların % 10-20’sinde görülen ve saçlı derideki tüm kılların döküldüğü form “*alopesi totalis*”, tüm vücut kıllarının kaybıyla seyreden form ise “*alopesi universalis*” olarak adlandırılır. Bu formda aynı zamanda kaş, kirpik gibi alanlardaki kılların kaybı da mevcuttur (6,15).

Oksipital ve temporal saç sınırlarına yakın alanlarda bant şeklinde dökülme ile seyreden paterne ise yunancada yılan anlamına gelen “*ofiazis*” denir. Bu patern aynı zamanda prognozun ve tedaviye yanıtın kötü olacağını da gösterebilir. Ofiazisin tam tersi, saç kaybının merkezde olduğu ve saç kenarlarının tutulmadığı forma ise “*sisaiapho*” denir ve androjenik alopesiyi taklit edebilir (15). Alopesi areatanın çok nadir görülen bir formu da “*perinevoid alopesi areatadır*” ve lezyonlar bir nevüs etrafında oluşan yama şeklinde görülür (15).

AA pigmente kılları daha çok etkiler beyaz kılları ise rölatif olarak daha az tutar (6,16). Siyah ve beyaz kılların birlikte olduğu bir insanda pigmente kılların daha çok tutulması ve beyaz saçların korunması, saçların aniden beyazlaması şeklinde algılanabilir. Beyaz saçların daha az tutuluyor olması immünolojik özelliklerinin olmamasından kaynaklanıyor olabilir (6).

Yeniden gelişen kıllar bazen beyaz veya hipopigmente olabilir ve genellikle normal saç rengine dönüşür. Nadiren pigmentasyon oluşmayabilir ve bu kişilerde eşlik eden vitiligo tablosu düşünülmelidir (6).

Tırnak tutulumu hastaların % 10-66'sı arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Nadiren alopesi olmaksızın tırnak tutulumu oluşabilir. Yüzeyel pitting, trakionişi, beau çizgisi, onikomadezis, koilonişi, lökonişi görülebilecek tırnak bulgularındandır (1,15,16). Kırmızı noktalı lunula ve periungal eritemin ise akut tırnak tutulumunun belirtisi olduğu öne sürülmüştür (15). Alopesi areatalı olgularda aynı zamanda allerjik rinit, astım ve atopik dermatit gibi atopi bulguları ile yakın ilişki mevcuttur (16). İlişkili olabilecek diğer hastalıklar ise otoimmün tiroid hastalıkları, vitiligo ve inflamatuvar barsak hastalıklarıdır (16).

2.1.4 Histopatoloji

AA'da anormal bir kıl döngüsü mevcuttur. Anagen foliküller telogen faza normalden daha erken geçer veya bazıları distrofik anagen fazda kalır (3). AA'nın histopatolojik bulguları hastalığın süresine göre değişkenlik gösterir ancak hastalığın her döneminde etkilenen bölgede eozinofil sayısında artış olabilir (3).

Akut evrede daha çok anagen evredeki foliküller etrafında peribulbar lenfositik infiltrat bulunur. Bu görünüme "*arı oğulu*" bulgusu denir. İnfiltrat CD4+ ve CD8+ T hücrelerinden oluşmaktadır ve CD4+/ CD8+ oranı hastalığın aktif döneminde yüksektir. Sonuç olarak etkilenen folikül etrafında ödem, mikrovezikülasyon, apoptozis, nekroz ve makrofajlar gözlenir (3). İmmünfloresan incelemede kıl folikülünün alt kısımlarında bazal membran boyunca C3, IgG ve IgM birikimi olduğu gösterilmiştir (1).

Kök kılıfları ve matriksinde lenfosit infiltrasyonu görülebilir ve burada pigment inkontinansı, keratinosit nekrozu, vakuoler hasar görülür. Anagen faz kısa sürede durur ve bunu katagen faz takip eder. Kıl shaftı zayıflar ve deri yüzeyinden kırılmasına sebep olur. Katagen evreyi telogen faz takip eder. Kırılmış genişlemiş uç atılır ve tipik "*ünlem işareti kıl*" ortaya çıkar. Sonrasında ise kıl hızla anagen safhaya döner (3).

Subakut evrede çok sayıda katagen kıl gözlenir. Katagen / telogen oranı anlamlı derecede artmıştır ve katagen kıllar toplam kılların % 50'sinden fazladır. Folikül telogen safhasına geçerken fibröz flamanlar içinde veya etrafında bazı inflamasyon kalıntıları gözlenir (3).

Kronik evrede belirgin folikül minyatürizasyonu mevcuttur. Terminal / vellüs folikül oranı düşmüştür (1:1). Bu minyatürize anagen foliküller normal vellüs foliküllerinden hafifçe daha derinde yerleşir (3). Kronik evrede ayrıca terminal ve vellüs anagen

arasında bir evre olan “*nanogen foliküller*” gözlenir. İnflamatuar infiltrat mevcut ise daha çok papiller dermis düzeyinde minyatürize folikül etrafında olma eğilimindedir (3).

İyileşme döneminde terminal kıl ve vellüs oranı normale döner. Anagen kılların oranı artar ve çok az veya hiç enflamasyon görülmez (3).

2.1.5 Tanı

Alopesi areatada tanı koymak genelde kolaydır ve sadece inspeksiyon ile yapılabilir (15,17). Saçların döküldüğü yuvarlak yamaların varlığı ya da foliküler alanların korunduğu geniş alopesik alanların olması AA için tipiktir. Tanı için laboratuvar testi yapılmasına gerek yoktur ancak eşlik edebilecek hastalıkların varlığının araştırılması için bu yöntemler kullanılabilir (15).

Detaylı anamnez ve aile öyküsü, başlangıç süresi, atopi varlığı, tiroid bozuklukları veya diğer otoimmün hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Lezyon etrafında çekme testinin (*pull test*) pozitif olması hastalığın aktif olduğunun göstergesidir. Trikograma genelde ihtiyaç duyulmaz. Ünlem işareti saç, aktif hastalığın bir başka bulgusudur (15).

Dermoskopik muayene ile siyah noktalar, kırılmış, incelen saçlar, sarı noktalar ve vellüs tipi kıllar görülür. Siyah, sarı noktalar ve kısa vellüs tipi kıllar hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Kırılmış saçlar ve kısa vellüs tipi kıllar hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Tanı için sarı noktalar ve kısa vellüs tipi kıllar en sensitif, siyah noktalar, kırılmış saçlar ve ünlem işareti saçlar en spesifik markerlardır (15,17-19). Anamnez ve fizik muayene sonrası şüphede kalınan olgularda cilt biyopsisi ve histopatolojik inceleme yapılabilir (15).

2.1.6 Ayırıcı Tanı

Alopesi areata ile karışabilecek birçok hastalık mevcuttur. Çocuklarda sıklıkla tinea kapitis ile karışabilir. Tinea kapististe saçlı deride genelde inflamasyon mevcuttur. Diffüz AA bazen telogen effluvium ve ilacın tetiklediği anagen effluvium ile karışabilir (15, 17). Trikotillomani ise kırılan saçların anagen evrede büyümeye devam etmesi ve ünlem işareti saç görüntüsü olmaması ile ayrılır. Ayırıcı tanıda ayrıca sifiliz, sistemik lupus eritematozus ve skatrisyel alopesilerin erken dönemleri akla gelmelidir (15,17).

2.1.7 Prognoz

Çeşitli çalışmalarda sınırlı, yama tarzındaki AA lezyonlarının bir yıllık spontan iyileşme oranları % 35 ile % 80 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (17). Hastaların % 15-20'si ise tüm saçların kaybıyla giden alopesi totalis veya saç ile gövdedeki kılların tamamının etkilendiği alopesi universalise ilerleyebilir ve bunların iyileşme oranları (< % 10) düşüktür (17). Hastalığın başlangıç dönemindeki şiddeti, ilerdeki dönemde hastalığın iyileşme oranı ile ilişkilidir. Hastalığın başlangıç şiddeti ne kadar fazla ise iyileşme oranları o kadar azalmaktadır (17).

Başlangıç yaşı ile de prognoz arasında negatif bir ilişki mevcuttur. Başlangıç yaşı küçüldükçe hastalığın prognozu kötüleşir. Prognozu etkileyebilen bir diğer faktör ise tutulum paternidir. Ofiazik paterni olan hastalar tedaviye daha dirençlidir ve iyileşme oranları daha düşüktür (13,17). Atopi varlığı, aile öyküsü, başka bir otoimmün hastalık varlığı kötü prognoz ile ilişkisi öne sürülmüş diğer faktörlerdir (13).

Ülkemizden 2014 yılında bildirilen bir çalışmada tırnak tutulumu olanlarda, olmayanlara göre topikal steroid ile iyileşme oranları daha düşük, relaps oranları ise daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada otoantikör pozitifliği ile ortalama hastalık tutulum oranı arasında ilişki olduğu bildirilmiş ve otoantikör pozitifliğinin de prognostik faktör olabileceği öne sürülmüştür (13).

2.1.8 Tedavi

Alopesi areatada önleyici bir tedavi yöntemi yoktur (1). Uygulanan tedaviler genellikle hastalık aktivitesini durdurmayı amaçlamaktadır (1). Yapılan ileri araştırmalar sadece inflamasyonu baskılamaya yönelik değil, aynı zamanda saçların hızlı gelişimini sağlamaya yöneliktir (1). Uygulanacak tedavinin seçiminde saç dökülmesinin yaygınlığı ve hastanın yaşı önem taşımaktadır (1).

2.1.8.1.Topikal Kortikosteroidler

AA tedavisinde yagın olarak orta veya yüksek potensli kortikosteroidler kullanılmaktadır fakat bunların klinik etkinlikleri hala tartışmalıdır (18,20). Geniş lezyonlara kolay uygulanabilmesi nedeniyle yaygın saç dökülmesi olan hastalarda tercih sebebi olabilir (1). Geniş güvenlik aralığı ve uygulamanın ağrısız olması çocuk hastalarda bu tedavi seçeneğini öne çıkarmaktadır (1). Topikal steroid kullanımının en

büyük handikaplarından biri uygulanan ilacın dokuya yeterince penetre olmama ihtimalidir. Bu nedenle bazı hastalarda oklüzyon teknikleri ile penetrasyon artırılabilir (18).

Topikal steroid kullanımında görülebilecek yan etkilerden en sık olanı folikülitir. Nadiren telenjiyektazi ve cilt atrofisi ortaya çıkabilir. Tedavi sonrası relaps ise % 37 ile % 63 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (20).

2.1.8.2 İntralezyonel Kortikosteroidler

İntralezyonel kortikosteroid tedavisi ilk kez 1958 yılında tanımlanmıştır (18). AA tedavisinde sıklıkla kullanılmasına rağmen başarısı ile ilgili randomize kontrollü klinik çalışma mevcut değildir (18). Erişkin hastalarda saçlı derinin % 50'sinden azı tutulmuş ise intralezyonel triamsinolon asetonid ilk tercih olarak düşünülmektedir (1,18). Triamsinolon asetonid ve triamsinolon hekzasetonid ile yapılan uygulamalarda yanıt oranları sırasıyla % 64 ve % 97 olarak bildirilmiştir (1,20).

Uygulanacak ilacın konsantrasyonu uygulama alanına göre 2,5 ile 10 mg/mL arasında değişebilir. Uygulanan ilaç hacmi maksimum 3 mL olmalıdır. Yüz ve kaş bölgesine genellikle 2,5 mg/mL konsantrasyonda uygulama yapılır (1,20).

Enjeksiyonlar üst subkutan alana 30 gauge'luk 0,5 inç uzunluğundaki enjektörler ile her 1 cm'ye 0,1 mL enjeksiyon şeklinde uygulanır (1,20). Tedavi seansları genellikle 4 ile 6 haftada bir olacak şekilde ayarlanır (1,20). Uygulama öncesi ağrıyı azaltmak amacıyla topikal anestezikler uygulanabilir. Bu uygulama özellikle çocuk hastalarda tedaviye uyumu artırabilir (20).

Bazı hastalarda 6 aylık tedavi sonrasında intralezyonel steroid tedavisine yanıt görülmeyebilir. Bunun nedeni, kılın dış kök kılıfında bulunan, glukokortikoid reseptörünü aktive eden *tiyoredoksin redüktaz 1* enziminin, bu hastalarda düşük ekspresyonu olabilir (1,18,20). Özellikle şiddetli AA, AT, AU ve hızlı progresyon gösteren veya kronik lezyonlarda intralezyonel steroid tedavisine yanıt nispeten daha az görülür (1).

Tedavinin yan etkileri ise geçici atrofi ve telenjiyektazilerdir. Bu yan etkilerden miktar olarak daha küçük, sayıca daha az enjeksiyonlar yapılarak ve epidermal alanı enjeksiyonlardan koruyarak kaçınılabilir (20).

2.1.8.3 Minoksidil

Minoksidil (2,4- diamino- 6 piperidinopirimidin- 3 oksit) ilk olarak antihipertansif tedavi amacıyla geliştirilmiş ve yan etkisi olan hipertrikoz nedeniyle daha sonra birçok farklı tipte saç dökülmesi tedavisinde tedavi amaçlı denenmiştir (1,18,20).

Etki oluşumu ile ilgili vazodilatasyon, anjiogenez, hücre proliferasyon artışı, potasyum kanallarının açılması gibi farklı mekanizmalar öne sürülmüştür (18,20). Bulbus tabanında proliferasyonu ve dermal papillada diferansiyasyonu stimüle ettiği ve folikülü direkt olarak etkilediği düşünülmektedir (1). Ayrıca kıl folikül morfolojisini normalleştirdiği, anagen süreyi uzattığı ve minyatürize foliküllerin anagen foliküllere dönüşümünü stimüle ettiği bildirilmiştir (21). Bazı çalışmalarda ise minoksidilin immünsüpresif etkisi olduğu bildirilmiştir (18).

Yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada minoksidil kullananlarda % 63,6 oranında yeniden saç gelişimi gösterilmiştir. Ancak kozmetik olarak kabul edilebilir oran % 27,3 olarak tespit edilmiştir (22). Yine başka bir klinik çalışmada % 1 ile % 5 oranındaki minoksidilin AA hastalarında etkinlikleri karşılaştırılmış ve tedaviye yanıt oranları sırasıyla % 38 ve % 81 olarak bildirilmiştir (23).

Şiddetli AA, AT ve AU hastalarının minoksidil tedavisine dirençli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca topikal minoksidilin genç hastalarda yaşlılara göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (1). Topikal minoksidil birçok merkezde kombine tedavilerin bir parçası olarak tercih edilmektedir (20). Kontakt dermatit, lokal kuruluk, fasyal hipertrikoz gibi yan etkileri mevcuttur. Köpük formu propilen glikol içermediğinden kaşıntı insidansı % 5'lik solüsyon formuna göre daha düşüktür (20).

2.1.8.4 Antralin

Antralinin AA tedavisinde etkinliğini inceleyen çok az sayıda kontrollü klinik çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bazılarında tedaviye klinik yanıt % 25 ile % 60 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1).

Mekanizması tam olarak anlaşılmış olmasa da antralinin iritan kontakt özellikleri ile saç gelişimini sağladığı düşünülmektedir. Ortaya çıkan serbest radikaller ile immünsüpresif ve antiinflamatuvar etki olduğu düşünülmektedir (1). Fareler üzerinde

yapılan çalışmalarda TNF alfa ve beta gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (20, 24).

Antralin % 1'lik krem formuna günlük 20-30 dakika gibi kısa süreli uygulama ile başlanır ve temas süresi 2 haftalık aralıklarla 10'ar dakika arttırılarak, hafif seviyede kontakt dermatit bulguları oluşuncaya kadar uygulanır ve bu süre 1 saate kadar çıkılabilir. Devamında günlük doz 3 ay boyunca devam edilir ve bu süre sonunda yanıt görülmez ise tedavi kesilir (20). Kaşıntı, lokal eritem, kabuklanma, folikülit, derinin boyanması, şiddetli irritasyon ve bölgesel lenfadenopati gibi yan etkiler görülebilir (1,20).

2.1.8.5 Topikal İmmünoterapi

Alopesi areata'da kontakt sensitizasyon tedavisinde kullanılan ajanlar dinitroklorobenzen (DNCB), skuarik asit dibütil ester (SADBE) ve difenilsikloprofenondur (DPCP) (20).

DNCB potent kontakt duyarlandırııcılar arasında ilk bulunandır (20,25). İdrar yolu ile atılır ve yarı ömrü 4 saattir (25). Kimyasalların mutajenitesinin değerlendirildiği Ames testinde mutajenik olduğu gösterildiğinden günümüzde kullanılmamaktadır (1,20).

Diğer bir topikal duyarlandırııcı olan SADBE'in alopesi areata tedavisinde kullanılabileceği ve kozmetik olarak kabul edilebilir sonuçlarının, % 28 ile % 80 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmiştir. Maddenin asetonda instabilite göstermesi nedeniyle pratik kullanımı ile ilgili zorluklar mevcuttur (1).

DPCP ilk olarak 1959 yılında sentezlenmiştir. Işığa ve ısıya çok duyarlıdır ve bu nedenle UV maruziyetinden korumak için koyu renkli şişelerde saklanır ve güçlü bir UV absorbe edici madde olan asetonun içinde bulundurulur (1,20). Bu ajan alopesi areatalı hastaların saçlı derilerinde % 98-99 oranında kontakt dermatite neden olur (1). DPCP'un AA tedavisinde etkinliğini inceleyen çalışmalarda % 4 ile % 85 arasında değişen oranlarda başarı elde edildiği bildirilmiştir (1).

Uygulama alanının küçük bir kısmı ilk olarak % 2'lik doz ile duyarlandırılır. 2 hafta sonra saçlı derinin aynı yarısına düşük dozda (% 0,0001) duyarlandırııcı uygulanır. Duyarlandırııcının dozu, her hafta hafif dermatit buguları ortaya çıkana kadar arttırılır.

Hasta için uygun konsantrasyon bulunduğunda haftalık tedavilere devam edilir (1,20,26). Önerilen maksimum tedavi süresi 3 aydır (25).

Topikal immünoterapinin yan etkileri kaşıntı, hafif eritem, pullanma, vezikül oluşumu ve postauriküler lenfadenopatidir (1, 20). Ayrıca sık olmamakla beraber kontakt ürtiker, postinflamatuar hipo - hiperpigmentasyon, eritema multiforme, yüz veya göz kapağı ödemi, ateş, grip benzeri semptomlar, anafaksi ve vitiligo gelişimi gibi yan etkiler bildirilmiştir (1,20). Uzun dönem yan etki bildirilmemiştir (26).

Sistemik absorbsiyonu veya teratojenite ile ilgili kayıt yoktur. Kadınlar bu tedaviyi alırken yine de kontrasepsiyon uygulamalı ve gebelik tespit edilirse tedavi derhal kesilmelidir (26). Topikal duyarlandırıcıların etki mekanizması ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Bunlar; antijenik yarışma, perifoliküler lenfosit apoptozu ve peribulber CD4+ T / CD8+ T hücre oranının değişimidir (4/1'den 1/1'e) (20, 25). Hoffmann ve arkadaşları bazal keratinositlerden ya da DNCP uygulanan alandaki lezyonel T hücrelerinden yapılan IL-10 sekresyonunun, lezyonel T lenfositler üzerinde inhibitör etkisi olduğunu öne sürmüştür (27).

Sonuç olarak topikal duyarlandırıcılar; T hücre yanıtının kıl folikülü bulbusundan epidermise doğru yön değiştirmesini, kronik immün yanıtı bağli olarak non spesifik lokalize immünsüpresyonun ortaya çıkmasını sağlar (28).

2.1.8.6 Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimus; T hücre aktivasyonu sonrası oluşan IL-2, IFN gama ve TNF alfa gibi sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder (1). Birçok olgu serisinde etkinliğı araştırılmış fakat sonuçları pek yüz güldürücü olmamıştır (20). Yakın zamanda Price ve arkadaşları 11 alopesi areatalı hasta ile yaptığı çalışmada haftada 2 kez, 24 hafta süre ile uygulanan % 1'lik takrolimus tedavisinin etkili olmadığını bildirmişlerdir (29). Pimekrolimusun dirençli AA hastalarında etkisini araştırılan bir çalışmada tedaviyi tamamlayan 12 hastadan 9'unda saç gelişiminde anlamlı bir fark saptanmamış ve pimekrolimusun tedavide etkisiz olduğu bildirilmiştir (30).

2.1.8.7 Beksaroten

Etki mekanizmasının immünomodülasyon ve T hücrelerinin apoptozunu indüklemesi olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada 42 AA hastasına % 1'lik beksaroten jel

tedavisi uygulanmış, 5 hastada (% 12) tedavi edilen tarafta % 50 veya daha fazla parsiyel saç gelişimi, 6 hastada (% 14) her iki tarafta saç gelişimi gözlenmiş. Hastaların % 73'ünde çeşitli derecelerde iritasyon bulguları görülmüştür ve topikal % 1 beksaroten tedavisinin iyi tolere edildiği ve etkili olabileceği bildirilmiştir (31).

2.1.8.8 Kapsaisin

Substans P ve kalsitonin gen bağımlı peptit (CGRP) salınımına neden olarak etki ettiği düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 50 AA hastası iki gruba ayrılmış ve gruplara kapsaisin veya klobetazol propionat tedavisi verilmiş. Kapsaisin tedavisi alan grupta vellüs tipi kıl çıkışı 2 hafta gibi kısa sürede oluşmuş ve 12. hafta sonunda kozmetik olarak kabul edilebilecek saç gelişimi oranı % 9,5 ile klobetazol kullanılan hasta grubu ile eşit saptanmıştır (32).

2.1.8.9 Prostaglandin Analogları

Açık açılı glokom tedavisinde latanoprost ve bitonaprost intraoküler basıncın azaltılması için kullanılmaktadır. Sık görülen bir yan etki olan kirpiklerde hipertrikoz nedeniyle bu ilaçların alopesi tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Yapılan birkaç çalışmada alopesi tedavisinde yeterince başarılı olmadığı bildirilmiş olsa da farklı konsantrasyon, uygulama süresi, uygulama sıklığı değişiklikleri ile daha geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir (20).

2.1.8.10 Sistemik Kortikosteroidler

Alopesi areata tedavisinde sistemik steroid kullanımı ile ilgili veriler 1952 yılına uzanmaktadır. Önerilen dozlar genelde erişkinler için 1 mg/kg/gün, çocuklar için ise 0,1–1 mg/kg/gün şeklindedir. Tedavi 1 ile 6 ay arasında değişen sürelerde uygulanabilir (1). Tedavi süresi uzadıkça özellikle çocuk hastalarda fazla olmak üzere kemiklerle ilgili yan etki riski artmaktadır. Diğer görülebilecek yan etkileri ise yeniden alevlenme, akut sürrenal yetmezlik, ateş, miyalji, artralji, sıvı elektrolit bozuklukları, hipertansiyon, hiperglisemi, enfeksiyon riskinde artış, osteoporoz, katarakt, davranış bozuklukları ve Cushing sendromudur. Yan etkilerinin fazla olması, uzun süre tedavi gereksinimi ve yüksek relaps oranları sistemik steroid kullanımını sınırlayan unsunlardır (1,33). Yüksek doz pulse steroid tedavisinin özellikle akut faz alopesi areatada etkili olabileceği ve yan etki profilinin ise klasik tedaviye göre çok daha iyi olduğu bildirilmiştir (18, 33).

2.1.8.11 Siklosporin

Siklosporin genellikle allogenik organ transplantasyonları sonrasında ve otoimmün bazı hastalıklarda immünsüpresör olarak kullanılan bir ilaçtır. T hücre aktivasyonunu inhibe eder ve IFN gama üretimini baskılar (33). Oral siklosporinin tek başına veya farklı dozlarda sistemik steroid ile kombine edilerek kullanıldığı çalışmalarda tedavi başarısı % 25 ile % 76,7 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (20). Ancak yan etkileri ve tedavinin kesilmesi sonrası ortaya çıkan yüksek relaps oranı ilacın kullanımını sınırlamaktadır (33). İlacın yan etkileri arasında nefrotoksisite, enfeksiyon riskinde artış, hipertansiyon, gövdede hipertrikoz bulunmaktadır (33). Topikal siklosporin'in tedavi etkinliği ise kesin olarak gösterilememiştir (20,33).

2.1.8.12 Metotreksat

Metotreksat folik asit metabolizmasını inhibe eder. AA ve AU tedavisinde metotreksat kullanımı ile ilgili literatürde çok az çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada günlük 10 mg prednizon ile birlikte haftalık 15 mg metotreksat tedavisi alan hastaların % 63'ünde, sadece metotreksat kullananların % 57'sinde yeni saç gelişimi saptanmıştır ve saç gelişiminin ortalama süresi 3 ay olarak bildirilmiştir (34). Yapılan başka bir çalışmada 22 AA hastası düşük doz steroid ve metotreksat kombinasyonu ile tedavi edilmiş ve bu yöntemin etkili bir tedavi seçeneği olabileceği öne sürülmüştür (35). Yan etkileri arasında transaminaz yüksekliği, bulantı ve lenfositopeni mevcuttur (33).

2.1.8.13 Sülfasalazin

Sülfasalazin primer olarak inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit ve juvenil spondiloartropati gibi hastalıklarda kullanılan antienflamatuvar bir ajandır. Hem immünomodülatör hem de immünsüpresif etkileri mevcuttur. Bunu T hücre proliferasyonunu, NK hücre aktivitesini ve antikor üretimini baskılayarak yapar. Ayrıca T hücre sitokinleri olan IL-2 ve IFN gama ile monosit/makrofaj sitokinleri olan IL-1, TNF alfa ve IL-6'yı inhibe eder (33). Literatürde bulunan az sayıda çalışmada tedavi ile komplet saç gelişimi % 23 ile % 27,3 arasında değişen oranlarda ve relaps oranı ise % 45 olarak bildirilmiştir. Görülebilecek yan etkiler arasında gastrointestinal distres, çeşitli döküntüler ve baş ağrısı bulunmaktadır (33).

2.1.8.14 Azotiyopürin

T hücre fonksiyonunu ve IL-2'yi bozarak etki eder. T lenfositlere daha selektiftir. 20 alopesi areata hastası ile yapılan bir çalışmada ortalama yeni saç çıkış oranı % 52,3 olarak saptanmıştır ve tedavinin hastalarca iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Yan etkileri arasında ise karaciğer enzimlerinin yüksekliği, hafif lökopeni, bulantı, kusma ve gastrointestinal rahatsızlıklar bulunmaktadır (36).

Alopesi areatada uygulanabilecek fakat etkinlikleri net olarak ortaya koyulmamış diğer tedavi seçenekleri arasında biyolojik ajanlar, nitrojen mustard ve aromaterapi bulunmaktadır (21). Araştırılmakta olan tedaviler; NK hücre bağımlı immüniteyi durdurmak, aktive T hücreleri durdurmak ve sitokin ağını modifiye etmek üzerine odaklanmıştır (37).

2.1.8.15 Psoralen + Ultraviyole A (PUVA)

Psoralen + UVA (PUVA) tedavisi birçok dermatolojik hastalıkta kullanılmaktadır (38). Alopesi areata tedavisinde kullanımı ile ilgili fikir, bir grup araştırmacının tedavi ettiği psoriasis hastalarında hipertrikoz gözlemesi sonrasında ortaya çıkmıştır (39).

PUVA tedavisinin kullanımı etkilenen kıl folikülü etrafındaki mononükleer hücreler ve langerhans hücreleri üzerine direkt patojenik etkisinin olması ve inflamatuvar hücreleri uzaklaştırması temeline dayanır (1,39,40). Tedavinin hastalarda saç gelişimini uyardığı ilk kez Weissman ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (41). Alopesi areatası olan 5 hastada topikal metoksipsoralen ve UVA kullanılmış ve tedavi sonuçlarının başarılı olduğu bildirilmiştir (41). Sonraki yapılan çalışmalarda alopesi areata tipine ve uygulanan tedavi protokolüne göre % 15 ile % 90 arasında değişen oranlarda saç gelişimi bildirilmiştir (39,42).

Yapılan retrospektif bir çalışmada PUVA tedavisi alan 102 alopesi areata hastası incelenmiş ve tedaviye tam yanıt oranları; ciddi AA'da % 58, AT'de % 50 ve AU'de % 40 olarak bildirilmiştir (43). Taylor ve Hawk, daha önceden çeşitli tedavilere yanıt vermeyen 54 alopesi areata hastasında uygulanan PUVA tedavisinin sonuçlarını değerlendirdikleri bir çalışmada başarı oranlarının parsiyel alopesi areatada % 6,3, alopesi totaliste % 12,5 ve alopesi universaliste ise % 13,3 olduğunu bildirmişlerdir. Elde edilen bu düşük yanıtların tedaviye alınan hastaların daha önce çeşitli tedavilere

dirençli olan hastalardan seçilmiş olması ve PUVA tedavisinin hastalığın başlamasından uzun bir süre sonra uygulanması ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (40).

2003 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada PUVA tedavisi uygulanan 15 AT ve 11 AU hastası incelenmiş ve tedaviye komplet yanıt oranları AT için % 53, AU için % 55 olarak bildirilmiştir (44). Bir başka çalışmada ise 35 AA hastasına fototoksik yanıt oluşturacak dozlarda PUVA tedavisi uygulanmış. Hastaların % 57'sinden (% 40 komplet, % 17 parsiyel) yanıt almış ve bu hastaların SALT (Severity of Alopecia Tool) skorlarında anlamlı düzelmeler gösterilmiştir. Tedaviye dirençli AA hastalarında PUVA tedavisinin alternatif bir yöntem olabileceği bildirilmiştir (45).

Yakın zamanda Mohamed ve arkadaşlarının 124 AA ve 25 AT/AU hastası ile gerçekleştirdiği çalışmada; AA hastalarının % 85'inin tedaviye iyi veya mükemmel yanıt verdiği, AT/AU grubundaki 25 hastanın 14'ünde (% 56) % 50 ve üzeri yeni saç gelişimi olduğu ve bu hastalardan 10'unda 8 aylık takip sonucunda nüks ortaya çıktığı bildirilmiştir (39). UVA'nın yalnızca % 10'u dermis tabakasına ulaştığından, PUVA'nın fototoksik dozlarda kullanımı tedavinin etkinliğini arttırabileceği öne sürülmüştür (39,45).

Psoralenin topikal olarak bir havlu beze emdirilip başa sarılarak uygulandıktan sonra UVA tedavisi uygulanması yöntemi için "*PUVA-türban*" terimi kullanılmaktadır. Bu yöntemin kullanıldığı bir çalışmada 20 hastanın 15'inde (% 75) total veya parsiyel saç gelişimi gözlenmiş ve sadece kozmetik olarak kabul edilebilir saç gelişimi oranı ise % 30 olarak bildirilmiştir (42). Yine bu yöntem kullanılarak tedavi edilen 9 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların 6'sında (% 67) anlamlı derecede (% 75 ve üzerinde) yeniden saç gelişimi gözlenmiş (46). Ayrıca bu yöntemde sistemik PUVA'ya oranla karsinojen riskin daha az olduğu ve daha düşük dozda tedavi verildiği için yan etki insidansının daha az olduğu öne sürülmüştür (42,46).

Kortikosteroidler ile PUVA tedavisinin kombinasyonunu inceleyen bir başka çalışmada 9 hastanın 7'sinde tedaviye çok iyi yanıt alınmış ve kombinasyon tedavisinin hastalığın iyileşmesini sağlayan T regülör hücreleri arttırdığı bildirilmiştir (47).

PUVA'nın tedavi etkinliği çeşitli mekanizmalar sonucunda ortaya çıkan immünsüpresyon ile oluşur. Bu mekanizmalar; epidermal Langerhans hücrelerinin uzaklaştırılması ve antijen sunma kapasitelerinin azaltılması, T hücre apoptozunun

indüklenmesi, sitokin salınımının düzenlenmesidir (45). T hücrelerinden en çok CD2, CD4 ve CD8 pozitif hücreler etkilenir (38). AA'da IL-2, IL-1 beta ve IL-10 üretimi azalırken, IFN gama üretimi artar (45). PUVA tedavisi ayrıca DNA düzeyinde de etkiler ortaya çıkararak saç gelişimini tetikleyebilir (39,45).

Tedavi ile görülebilecek yan etkiler; sistemik PUVA'da başağrısı, bulantı ve cilt kuruluğu iken topikal PUVA'da eritem, yanma hissi ve postinflamatuvar hiperpigmentasyondur (40,43,45). Ayrıca uzun dönemde melanom ve non-melanom cilt kanseri gelişme riskini arttırmaktadır (1,38).

Saçlı deri veya gövde tutulumu olan hastalarda kullanılabilen bu tedavi, hastalığın yaygınlığına göre sistemik veya lokal PUVA şeklinde uygulanır. Yeni saç gelişimi sağlanıncaya kadar genelde 20-40 seans arasında tedavi uygulanır. Relaps oranları yüksek olduğundan idame tedavisi gerekebilir (38).

2.1.8.16 Ultraviyole B (UVB)

Etkinliği ile ilgili çok az sayıda çalışma olmakla birlikte dar bant UVB tedavisinin alopesi areatada tedavi alternatifi olabileceği öne sürülmüştür. Bayramgürler ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada dar bant UVB ile tedavi edilen 25 AA hastası incelenmiş ve tedaviye yanıt oranı % 20 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca aylık sistemik steroid ile kombine dar bant UVB tedavisi alan hastalarda da tedavi etkinliğinin olmadığı bildirilmiştir (48).

2.1.8.17 Diğer Işık ve Lazer Tedavi Yöntemleri:

308 nm dalga boyundaki excimer lazer ile tedavi edilen alopesi areatalı hastalarla ilgili olgu düzeyinde bildiriler mevcuttur. Bu tedavide hafif eritem dışında yan etki bildirilmemiştir ve dirençli alopesili hastalarda tedavide denenebileceği öne sürülmüştür (49).

Bazı hastalarda denenen fotodinamik tedaviler sonucunda da yüz güldürücü sonuçlar elde edilmemiştir (50).Yapılan çalışmalarda tedaviye yanıt alınmamasının sebebinin, tedavide kullanılan ALA'nın yeterince absorbe edilmemesi olduğu düşünülmüştür (50).

Lineer polarize infrared kullanılarak yapılan bir çalışma sonucunda bu tedavinin hafif AA olgularında denenebileceği bildirilmiştir (51).

Tedavilerin başarısız olduğu olgularda saç transplantasyonu, mikropigmentasyon, peruk uygulamaları gibi kozmetik kamuflaj yöntemleri denenebilir (1).

2.2 Ultraviyole A1 (UVA1) Fototerapisi

UVA1 fototerapisi yakın zamanda spesifik bir UV fototerapi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. İlk kez Plewing ve arkadaşları tarafından metal halid lambalardan elde edilen 340-400 nm dalga boyundaki ışınların klinik etkileri gözlemlenmiştir. Daha sonra Krutmann ve Schopf atopik dermatit tedavisinde düşük dozda UVA1 ışınını kullanmışlardır (52). UVA1 fototerapisinin etki mekanizmasını açıklamak amacıyla çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalar ışığında çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür.

2.2.1 UVA1 ve Apoptozun İndüklenmesi

UVA1 ışını T ve B lenfositler ile immatür proliferatif mast hücrelerinde apoptotik yolları iki mekanizma ile aktive eder. Birinci mekanizma; hücre mitokondrisi üzerinde megaporlar açarak hasara neden olan, süperoksid anyonlarının üretimidir. Bu hasar sitokrom c salınımına neden olur ve kaspaz bağımlı ve siklosporin A duyarsız apoptotik yolağı indükler. İkinci apoptotik mekanizma; serbest oksijen türlerinin ortaya çıkması ile oluşur. Bu moleküller siklosporin A duyarlı mitokondrial megaporlar açarak mitokondrial membranın depolarize olmasına neden olur. Bu da apoptoz başlatıcı faktör salınmasına neden olur ve başka bir kaspaz bağımlı apoptotik kaskadı başlatır. Diğer fototerapi tiplerinden farklı olarak UVA1 kendine özgü, ani başlayan apoptotik etki oluşturur. Bunu P53 gibi yeni proteinler sentezleyerek değilde ortamda bulunan proteinlerin kullanılması ile ortaya çıkarır. Bu mekanizma önceden programlanmış hücre ölümü olarak adlandırılır ve UVB ile PUVA tedavilerinde görülmez. Daha ileri çalışmalar bu etkinin mikozis fungoidesteki malign T hücrelerinde, normal T hücrelerine oranla daha fazla olduğunu göstermiştir (52, 53).

2.2.2 UVA1 ve Sitokin Üretimi

Çeşitli çalışmalarda UVA1 ışınının sitokin üretimine etkileri gösterilmiştir. Emme bülündeki sıvıda protein konsantrasyonu ölçülerek yapılan çalışma; UVA1'in UVB gibi IL-10 düzeyinde artışa neden olmadığını göstermiştir. UVA1; antikor bağımlı hücrel immüniteyi aktive eden TNF alfa ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinleri ve inflamatuvar lökositleri baskılar. UVA1 maruziyeti, tıpkı UVB maruziyeti gibi trans-urokanik asidin

fotoizomerizasyonuna neden olur ve immünregülatuar rolü olduğu bilinen cis-urokanik asidin düzeyini yükseltir. Ayrıca UVA1 maruziyeti; lenfosit aktivasyonu sağlayan IFN gama ile dokular arası geçişi sağlayan ICAM-1 seviyelerini azaltır (52).

2.2.3 Fibroblastlar Üzerine Etkisi

UVA1 maruziyetinin fibroblastlar tarafından üretilen sitokinler üzerine etkileri mevcuttur. UVA1 fototerapisi uygulanan fibroblastlarda, kollajenaz ve kollajenaz mRNA'da artış saptanmıştır. Ayrıca IL-6'nın üretimi ve salınımını uyaran, IL-1'in üretiminin hızlandığı gösterilmiştir. IL-6 ise fibroblastlarca kollajenaz üretiminin upregülasyonunu uyarır (52).

2.2.4 Diğer Etkileri

UVA1 tedavisi allerjen bağımlı T hücre aktivasyonunda rol oynayan, epidermisteki IgE taşıyan Langerhans hücrelerini inaktive eder. Ayrıca protoonkojenler ve tümör süpresör genler arasında apoptotik yolağa doğru kaymaya sebep olur böylece hastalığa sebep olan hücrelerin destrüksiyonuna yol açar. UVA1'in neovaskülarizasyona yol açan endotelial regülasyon ve transformasyonun düzenlenmesinde rol oynadığını gösterilmiştir (52,54).

2.2.5 Tedavide Kullanıldığı Hastalıklar

UVA1 tedavisinin morfea, sistemik skleroz, akroskleroz, liken sklerozus ve keloid gibi sklerozan hastalıklarda kullanımının faydalı olduğu bildirilmiştir. Terapötik etkisinin ise immün disregülasyon, kollajen birikim bozukluğu ve endotelial disfonksiyonun düzeltilmesi yoluyla oluştuğu düşünülmektedir (52, 53).

Kronik graft versus host hastalığında başarılı bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir. Yine atopik dermatit tedavisinde en az UVB tedavisi kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Olgu düzeyinde dishidro, kutanöz mastositoz, pitriazis likenoides kronika, PLEVA, kutanöz T hücreli lenfomalar, sistemik lupus eritematozus, psoriazis gibi hastalıklarda başarılı olabileceği bildirilmiştir (52,53).

2.2.6 Yan Etkileri

UVA1 fototerapisi ile birlikte görülebilecek akut yan etkiler eritem, hiperpigmentasyon, polimorf ışık erüpsiyonu, kaşıntı ve herpes virüs enfeksiyonu aktivasyonudur (53).

Polimorf ışık reaksiyonu en sorun yaratıcı yan etki olmasına rağmen çok nadiren tedaviyi kesecek boyutta şiddetli olur (53). En majör kronik yan etkiler ise fotoyaşlanma ile melanom veya non melanom cilt kanseri gelişim riski artışıdır (53). Yapılan çalışmalar P53 düzeylerinin yükseldiğini, epitelyal hücrelerin proliferasyonunu arttıran ve mitozun G1 fazındaki hücre sayısını arttıran siklin A, Ki67 düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir (52).

2.2.7 Kontraendikasyonları

Kontraendikasyonları arasında fotosensivite, kseroderma pigmentozum, porfiriler, melanom ve nonmelanom deri kanserleri sayılabilir. Organ transpanti yapılmış immünsüpresif kişilerde tümör gelişimine meyil olabileceğinden tedavi verilmez. Radyoterapi almış hastalarda da kontraendikasyon mevcuttur (52).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Amaç

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran alopesi areatalı hastalarda UVA1 lazer tedavisinin etkinliğinin araştırılması hedeflendi.

3.2 Hastalar

Çalışmaya 7'si kadın, 14'ü erkek toplam 21 alopesi areata tanılı hasta alındı. Alopesi areata tanısı klinik muayene bulguları ile konuldu. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- yama tarzında alopesi areata lezyonları bulunması,
- lezyonların saçlı deriye lokalize olması şeklinde belirlendi.
- Çalışmadan dışlanma kriterleri ise;
- daha önce bu hastalıkla ilgili son bir ay içerisinde tedavi almış olması,
- eşlik eden ağır sistemik hastalığı olması,
- sistemik immünsupresif tedavi alması,
- UV hassasiyeti ve fotosensitivitesi olması,
- hamilelik ve emzirme gibi bir durumu olması,
- geçirilmiş cilt kanseri öyküsü olması olarak belirlendi.

Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulundan 17.01.2013 tarih ve B.30.2.ABÜ.0.20.05.04-050.01.04-09 sayılı Etik Kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınan her hastaya çalışma sırasında yapılacak işlemler, katıldığı çalışmanın sağlayacağı yararlar, yapılacak işlemlerden kaynaklanabilecek olası yan etkiler sözlü olarak anlatıldı. Hastaların sözlü onayı alındıktan sonra çalışma hakkında bilgi içeren, hastaların çalışmaya katılımını belgeleyen “ Bilgilendirilmiş Olur Formu ” imzalatıldı.

3.3 Klinik Değerlendirme ve Tedavi Uygulaması

Hastaların rutin dermatolojik muayenesi kapsamında kişisel bilgileri alındı, varsa ek hastalıkları sorgulandı ve eşlik edebilecek otoimmün hastalıklar açısından tiroid stimulan hormon (TSH), triiyodotironin (T3), tiroksin (T4), anti-tiroglobulin antikör

(anti-Tg), antitiroid peroksidaz antikor (anti-Tpo), vitamin B12 ve açlık kan şekeri seviyeleri ölçüldü. Tırnak tutulumu ve lezyonlarda aktif dökülme varlığı değerlendirildi ve kaydedildi. Ailede alopesi areata öyküsü ve hastanın atopik dermatit, astım, allerjik rinit öyküsü sorgulandı ve kaydedildi. Saçlı deride birden fazla yama tarzında alopesi areata lezyonu olan hastalarda, en belirgin ve lazer uygulaması açısından en uygun olan lezyon çalışmaya alındı. Bu hastalarda diğer lezyonlara tedavi uygulanmadı.

Tedaviye başlamadan önce hastaların lezyon alanları standart mesafe, ışık ve çekim koşullarında fotoğraflandı. Tedavi edilecek alan veya yakın çevresinde bulunan melanositik lezyonların üzeri ışık almayacak şekilde kapatıldı. Hastaların gözlerini UV'den korumak amacıyla uygulama sırasında UVA korumalı özel gözlükler takıldı. Her hastaya lezyon alanına haftada 2 seans olacak şekilde toplam 8 hafta süre ile Laser Alba 355 (Elettronica Valseriana, Casnigo, Italy) cihazı ile 140 j/cm^2 dozunda UVA1 lazer tedavisi uygulandı. 4. hafta ve 8. hafta sonunda sonuçlar değerlendirildi ve lezyon alanları fotoğraflandı. Tedavi uygulanan alanda yanıt 4 kategoride değerlendirildi;

- tam yanıt ($>90\%$ iyileşme),
- kısmi yanıt ($50-90\%$ iyileşme),
- minimal yanıt ($10-50\%$ iyileşme)
- yanıtızsız ($<10\%$ iyileşme).

Hasta sayısı az olduğu için tedaviye yanıt durumu *iyi yanıt* (tam yanıt + kısmi yanıt) ve *kötü yanıt* (minimal yanıt + yanıt alınmayan) şeklinde de gruplandırıldı. Hastalarda tedavi sırasında ortaya çıkan vellus ve terminal kıl gelişimi ile uygulama sırasında veya sonrasında oluşan yan etkiler ve hastaların şikayetleri kaydedildi.

3.4 Işık Kaynağı

UVA1 spektrumunda uygulanan enerji, yeni bir lazer teknolojisi olan lazer Alba 355 (Elettronica Valseriana, Casnigo, İtalya) kullanılarak üretilmiştir (Şekil 1-2). Katı haldeki lazer, aktif bir ortam ve 808 nm dalgaboyunda bir başka lazer tarafından pompalanan neodimyum katkılı itriyum ortovanadat (Nd:YVO4) kristal kullanır. Nd:YVO4 tarafından 1064 nm dalgaboyunda yayılan ışık; 20-50 kHz bir frekans üreten ve lazer ışığını ultra-kısa atımlı ışığa (25 ns) dönüştüren, Q anahtarı adı verilen akusto-optik bir kristalden atılır. Bu atım 40 kW'den yüksektir ve 1064 nm dalgaboyunu ikiye ve üçe ayırmak için ikinci (532 nm) ve üçüncü (355 nm) kristallere gönderilir. Ardından

lazer ışını, galvanometrik başlığından, 355 nm dalgaboyunda olan ışını seçmek için harmonik ayırma aynasıyla filtrelendir ve 2,5 mm'lik bir nokta ve 20.000 nokta/sn.'ye kadar atım tekrar etme potansiyeli ile amplifiye ve homojenize edilir. 355 lazer pik gücü yoğunluğu son derece yüksek olduğundan, 2000 mm/sn. galvanometrik atım tekrar indüksiyonu ile 0.25 J/cm² gibi yeterli enerji akışlarına ulaşarak, 20 saniyede 100 J/cm² aktarılabilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Laser Alba 355 teknik özellikleri

Lazer Kaynağı	DPSS (Katı halde lazer diyet pompalanmış)
Aktif materyal	Nd:YVO ₄
Dalga boyu	UV (355 nm)
Maksimum çıkış	7 W
Işın boyutu	2.5 mm
Işın kalitesi	TEM ₀₀
Işın yayımı	1.5 mrad
Güç sürekliliği	<1%
Atış tekrarlama oranı	20–25 kHz
Her bir atışta maksimum enerji	0.35 mJ
Atış genişliği	10–15 ns
Soğutma Sistemi	Hava



Şekil 1: Laser Alba 355 UVA 1 lazer cihazı (a) ve lazer cihazının uygulamaya hazır haldeki ekranı (b)



Şekil 2: Laser Alba 355 UVA1 lazer tedavisi alan bir olgu (a), aynı olgunun saçlı derisindeki lezyonun üzerinde UVA1 lazer ışığının görünümü (b)

3.5 İstatistiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel analizinde “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0” paket programı kullanıldı. Hastaların tedaviye yanıtlarını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesindeki karşılaştırma yapılan alt grup örnek sayıları beşten az olduğu için nonparametrik testler kullanıldı. Bu kategorik özellikler kıyaslanırken dört gözlü tablolar için “ Fisher's exact test” (ki-kare (χ^2) testi alt varyantı) tercih edildi. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 21 hasta dahil edildi. Hastalardan 3'ü kişisel nedenlerden dolayı tedavilerine devam etmedi ve çalışmadan çıkarıldı. Böylece toplam 18 hasta değerlendirmeye alındı. Değerlendirilmesi tamamlanan hastaların yaş ortalaması $28 \pm 10,2$ (15-57) yıl olarak hesaplandı. Hastaların 6'sı kadın (% 33,3), 12'si erkekti (% 66,6). Kadın hastaların yaş ortalaması $25,8 \pm 5,9$ (19-33) yıl, erkek hastaların yaş ortalaması $29 \pm 11,8$ (15-57) yıl olarak hesaplandı.

Hastalık süreleri 1 ay ile 36 ay arasında değişmekteydi ve hastalık süresi ortalaması 4 ay ($\pm 8,3$) olarak belirlendi. Hastalık süresi değerlendirilmesi ay üzerinden yapılarak hastalar 5 grupta değerlendirildi. Hastaların 14'ünün (% 77,7) 3 ay veya daha kısa olan bir hastalık öyküsü mevcutken, 3'ünün (% 16,6) 3 ay ile 12 ay arasında ve 1'inin (% 5,5) 2 yıl ile 5 yıl arasında olan bir hastalık öyküsü mevcuttu. Hastaların hiçbirinde 12 ay ile 24 ay arasında veya 5 yıldan fazla olan hastalık süresi yoktu. Hastalık süresi en sık 3 aydan az olan grupta kümelendiği için istatistik değerlendirmede hastalar "3 aydan az" ve "3 ay ve üzeri" olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastalığın başlangıç yaşlarına bakıldığında ise hastaların 2'sinde (% 11,1) hastalığın çocukluk yaşlarında (< 18 yaş) başladığı saptandı. Hastalık tekrarı açısından değerlendirilen hastaların 5'inde (% 27,7) hastalığın en az bir kere tekrar ettiği saptandı.

Saçlı derideki alopesik alan Amerikan Ulusal Alopesi Areata Derneğinin (ANAAF) kriterlerine (13) göre değerlendirildiğinde hastaların tümünde % 0-24 (S1) oranında alopesik alan mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde kaş, kirpik, sakal veya gövde kıllarında dökülme saptanmadı.

Alopesinin paterni tüm hastalarda yama tarzındaydı. Hastaların 13'ünde (% 72,2) yalnızca bir alopesik alan (unifokal AA) mevcutken, 5'inde (% 27,7) birden fazla alopesik alan (multifokal AA) mevcuttu. Lezyonların oluşum yerlerine bakıldığında ise hastaların 9'unda (% 50) oksipital alan, 7'sinde (% 38,8) paryetal alan ve 2'sinde (% 11,1) temporal alan tutulumu olduğu görüldü. Hastaların tüm demografik özellikleri, tedaviye yanıtları ve yan etkiler Tablo2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri, prognositik faktörleri, tedaviye yanıtları ve yan etkiler

Hasta	Yaş / Cinsiyet	Alopesi Paterni / Yeri	Hastalık Süresi	Rekürrens Öyküsü	Aile Öyküsü	Atopi Varlığı	Tırnak Bulgusu	Tiroid Fonksiyon Bozukluğu	Tiroid Otoantikor Varlığı	Aktivite Varlığı	İyileşme Skoru	Yan Etki
1	40 / E	U / PA	1 ay	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Anti-Tg	Yok	KY	HE ve GHP +
2	30 / K	M / OA	12 ay	3 kere	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	MY	HE ve GHP +
3	57 / E	U / OA	1 ay	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	YY	HE ve GHP +
4	24 / E	U / OA	1 ay	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	YY	HE ve GHP +
5	20 / E	M / OA	36 ay	3 kere	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	YY	HE ve GHP +
6	19 / K	U / PA	2 ay	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	TY	HE ve GHP +
7	22 / E	U / OA	2 ay	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	MY	HE ve GHP +
8	20 / K	U / PA	< 1 ay	1 kere	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	KY	HE ve GHP +
9	33 / K	U / PA	< 1 ay	Yok	Yok	Yok	Yok	T3↑	Yok	Var	TY	HE ve GHP +
10	26 / E	U / OA	< 1 ay	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	TY	HE ve GHP +
11	31 / E	M / TA	3 ay	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Anti-Tg	Var	KY	HE ve GHP +
12	23 / K	U / PA	< 1 ay	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Anti-Tg/Tpo	Var	KY	HE ve GHP +
13	15 / E	U / OA	2 ay	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	KY	HE ve GHP +
14	19 / E	U / PA	1 ay	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	TY	HE ve GHP +
15	30 / K	M / PA	1 ay	1 kere	Var	Yok	Yok	T3↑	Yok	Yok	MY	HE ve GHP +
16	33 / E	U / OA	< 1 ay	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	YY	HE ve GHP +
17	22 / E	M / TA	2 ay	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	YY	HE ve GHP +
18	40 / E	U / OA	3 ay	1 kere	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	TY	HE ve GHP +

Tam yanıt (TY): >%90 iyileşme, Kısmi yanıt (KY): %50-90 iyileşme, Minimum yanıt (MY): %10-50 iyileşme, Yanıt yok (YY): <%10 iyileşme.

HE: Hafif eritem, GHP: Geçici hiperpigmentasyon, U: Unifokal, M: Multifokal, PA: Paryetal Alan, OA: Oksipital Alan, TA: Temporal Alan

Yapılan tedavi sonunda hastaların saç gelişimi, ANAAF skortlama sistemine göre (13) incelendiğinde 18 hastanın 5'inde (% 27,7) takip edildikleri süre içinde yeniden saç gelişimi olmadı. Hastaların 6'sında (% 33,3) vellüs tipi kıl gelişimi, 7'sinde (% 38,8) terminal kıl gelişimi (pigmente) gözlemlendi ve hiçbir hastada non pigmente terminal kıl veya miks tip (terminal ve vellüs tipi) kıl gelişimi gözlemlenmedi. (Tablo 3, Tablo 4)

Tablo 3: Amerikan Ulusal Alopesi Areata Derneğinin (ANAAF) saç gelişim paternine göre skortlama sistemi

Yeni Gelişen Kılların Çıkış Paterni	Skor
Saç çıkışı yok veya daha kötüleşme	S1
Vellüs tipi kıl çıkışı	S2
Non-pigmente terminal kıl çıkışı	S3
Pigmente terminal kılların olması	S4
Miks tip saç gelişimi olması (vellüs ve terminal kıllar)	S5

Tablo 4: Amerikan Ulusal Alopesi Areata Derneğinin (ANAAF) skortlamasına göre hastaların saç gelişim skorları

ANAAF Skoru	Hasta Sayısı
S1	5
S2	6
S3	0
S4	7
S5	0

Tedaviye yanıt; tam yanıt (TY): >% 90 yeni saç gelişimi, kısmi yanıt (KY): % 50-90 yeni saç gelişimi, minimal yanıt (MY): % 10-50 yeni saç gelişimi ve yanıt yok (YY): <% 10 yeni saç gelişimi göz önünde bulundurularak değerlendirildi. Değerlendirmeye alınan 18 hastanın 5'inde (% 27,7) tedaviye tam yanıt, 5'inde (% 27,7) kısmi yanıt, 3'ünde (% 16,6) tedaviye minimum yanıt gözlemlendi ve 5'i ise (% 27,7) ise tedaviye yanıtızsız olarak değerlendirildi (Şekil 3-7). Hasta sayısı az olduğu için tedaviye yanıt

durumu *iyi yanıt* (tam yanıt + kısmi yanıt) ve *kötü yanıt* (minimal yanıt + yanıt alınmayan) şeklinde 2 gruba ayrıldı. Hastaların 10'unda (% 55,5) iyi yanıt 8'inde (% 44,5) ise kötü yanıt tespit edildi.

Hastalar prognositik faktörler açısından değerlendirildiğinde 3 hastanın (% 16,6) ailesinde en az bir alopesi areata öyküsü mevcuttu. Hastaların tırnak tutulumu varlığı incelendiğinde değerlendirmeye alınan hastalardan yalnızca birinde (% 5,5) dikey oluklanma bulgusuna raslandı. Bunun dışında hastaların hiçbirinde yüzeysel pitting, trakionişi, onikoliz gibi ek tırnak bulgularına rastlanmadı. Hastaların hiçbirinde atopi varlığını düşündürecek atopik dermatit, alerjik rinit, astım gibi hastalık öyküsü veya otoimmün hastalık (vitiligo, diyabetes mellitus, pernisiyöz anemi, Hashimoto tiroditisi) öyküsü yoktu.

Tedavi öncesi bakılan kan örneklerinde 2 hastada (% 11,1) tiroid fonksiyon bozukluğu saptandı ve bunların ikisi de T3 yüksekliği şeklindeydi. Bunun yanında toplam 3 hastada (% 16,6) tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açmayan tiroid otoantikor pozitiflikleri saptandı. Bunlardan 2'si sadece anti-tirogloblin antikor yüksekliği şeklindeyken, 1 olguda hem anti-tirogloblin antikor hem de antitiroid peroksidaz antikor yüksekliği tespit edildi.

Hastaların 11'inde (% 61,1) ilk muayene esnasında çekme testi (pull test) ile aktif saç dökülmesi tespit edildi. Tedavinin 1. ayında aktif saç dökülmesi şikayeti olan 11 hastanın 5'inde (% 45,4) hastalık aktivitesi kayboldu. 2 ay sonunda ise 10 hastada (% 90,9) aktif saç dökülmesi şikayeti kayboldu, bir hastada ise aktivitede gerileme gözlenmedi ve saç dökülmesi şikayetleri devam etti.

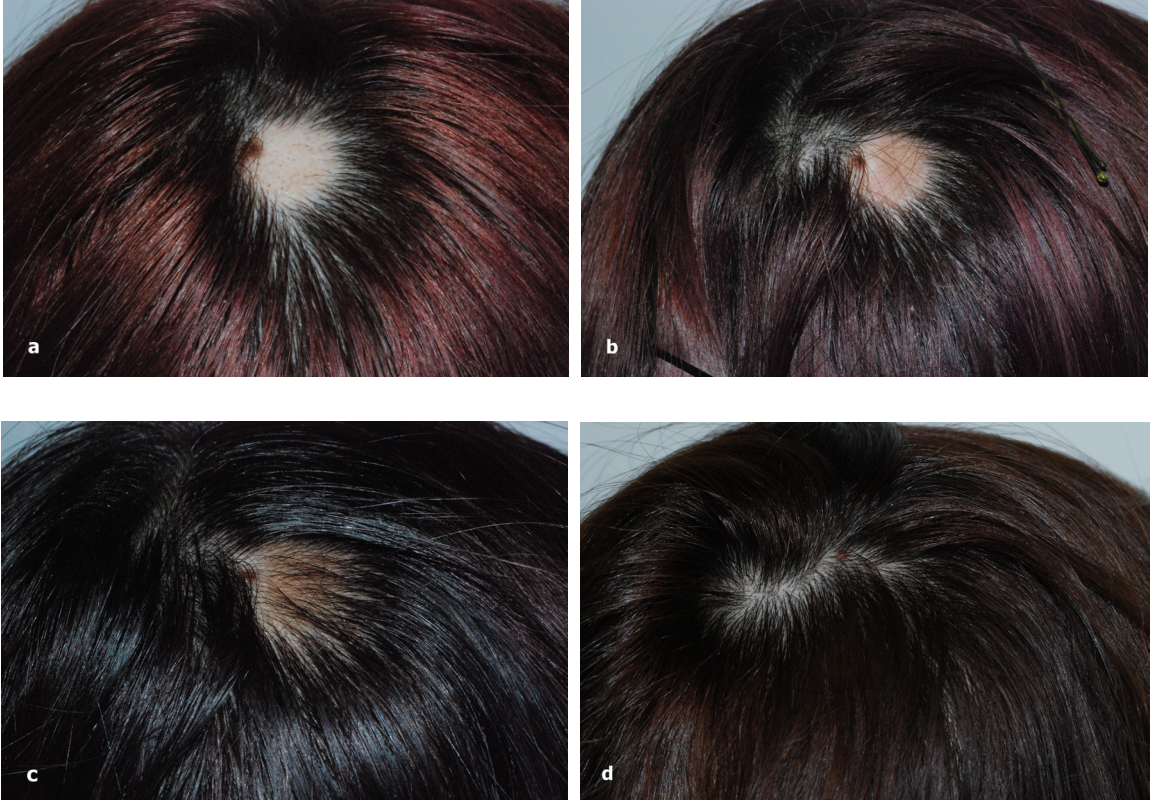
Hastalarda incelenen cinsiyet, aile öyküsü varlığı, hastalık başlangıç yaşı ve süresi, tırnak tutulumu, rekürrens öyküsü varlığı, atopi öyküsü, tiroid fonksiyon bozukluğu (hipertiroidi, hipotiroidi), tiroid otoantikor varlığı (Anti-Tg, anti Tpo), aktif dökülme varlığı, tutulum bölgesi gibi parametrelerin tedaviye yanıt üzerine etkilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). İstatistiksel değerlendirme hücre içeriği 5 ve altındaki değerler içeren parametrelerde "Fisher's exact test" kullanıldı (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların prognositik faktörleri ve tedavi cevabına etkileri

Parametreler	Tedaviye Yanıt Derecesi		P Değeri
	Kötü (YY, MY)	İyi (KY, TY)	
Cinsiyet			
Kadın	2	4	0.6380
Erkek	6	6	
Aile Öyküsü Varlığı			
Evet	2	1	0.5588
Hayır	6	9	
Hastalık Başlangıç Yaşı			
Çocukluk Başlangıç (<18 yaş)	1	1	1.0000
Yetişkin Başlangıç (≥ 18 yaş)	7	9	
Tırnak Bulgusu Varlığı			
Evet	1	0	0.4444
Hayır	7	10	
Rekürrens Öyküsü			
Evet	3	2	0.6078
Hayır	5	8	
Atopi öyküsü			
Evet	0	0	1.0000
Hayır	8	10	
Tiroid Fonksiyon Bozukluğu (Hipertiroidi, hipotiroidi)			
Evet	1	1	1.0000
Hayır	7	9	
Tiroid Otoantikör Varlığı			
Evet	0	3	0.2157
Hayır	8	7	
Aktif Dökülme Varlığı			
Evet	3	8	0.1448
Hayır	5	2	
Hastalık Süresi			
< 3 ay	6	8	1.0000
≥ 3 ay	2	2	
Tutulmuş Bölgesi			
Oksipital Alan	6	3	0.0699
Pariyetal Alan	1	6	
Temporal Alan	1	1	

YY: Yanıt yok, MY: minimal yanıt, KY: Kısmi yanıt, TY: Tam yanıt

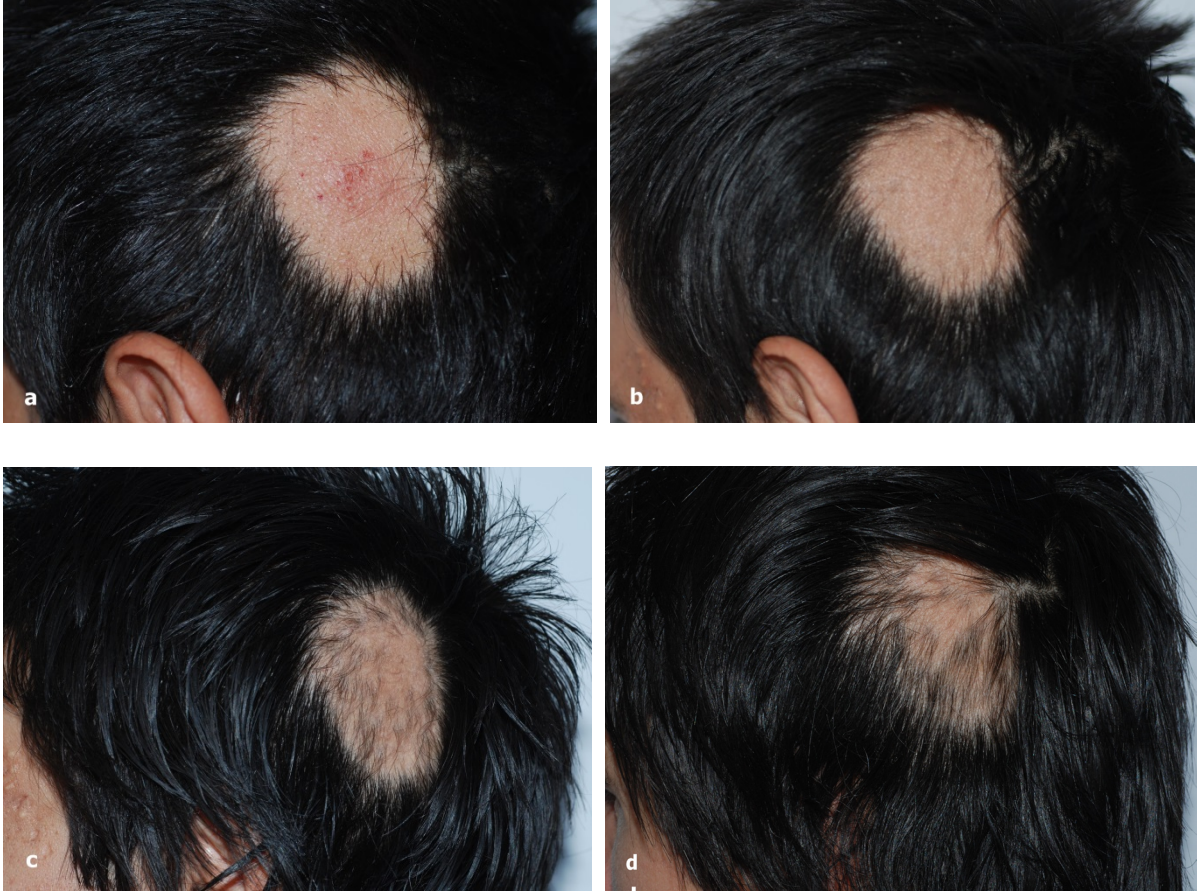
18 hastanın tümünde UVA1 lazer uygulanmasından sonra uygulama yapılan alanda sınırlı eritem tespit edildi. Bunun dışında çalışmaya alınan hiçbir hastada kaşıntı, yanma, ağrı gibi bir yan etki ortaya çıkmadı. Hastaların tümünde tedavi sonrasında uygulama yapılan alanda hastaların deri tiplerine göre farklı derecelerde geçici hiperpigmentasyon oluştu.



Şekil 3: Tedaviye tam yanıt veren olgu 6'nın saçlı derisindeki lezyonun tedavi öncesi (a), 4. hafta (b), 8. hafta tedavi sonu (c) ve tedavi sonrası 12. hafta kontrol (d) görünümü



Şekil 4: Tedavi sonrası tam yanıt alınan olgu 9'un saçlı derisindeki lezyonun tedavi öncesi (a), tedavinin 4. haftası (b) ve tedavi sonrasındaki (c) görünümü



Şekil 5: Tedaviye kısmi yanıt veren olgu 11'in saçlı derisindeki lezyonun tedavi öncesi (a), 4. hafta (b), 8. hafta tedavi sonu (c) ve tedavi sonrası 12. hafta kontrol (d) görünümü



Şekil 6: Tedaviye minimal yanıt veren olgu 2'nin oksipital alandaki alopesik alanın tedavi öncesi (a), 4. hafta (b), 8. hafta tedavi sonu (c) görünümü



Şekil 7: Tedaviye yanıt alınamayan olgu 3'ün oksipital alandaki alopesik alanın tedavi öncesi (a), 4. hafta (b), 8. hafta tedavi sonu (c) görünümü

5. TARTIŞMA

Alopesi areata sık görülen otoimmün hastalıklardan biridir. Bu kronik, tekrarlayıcı saç kaybı ile seyreden hastalığın patobiyolojisi henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Kullanımda olan mevcut tedaviler ise yeterince tatmin edici değildir (55). AA patofizyolojisinde immünolojik mekanizmaların ön planda olduğu bilinmektedir (9). CD8+ T lenfositler perifoliküler epitele gelen ilk hücreler olsa da, perifoliküler infiltratta CD4+ T lenfositler sayısal olarak daha fazla görülürler. Aynı zamanda NK hücreleri ve mast hücrelerinin sayısı da önemli derecede artmıştır (55).

Alopesi areata gelişiminde güçlü bir genetik komponent söz konusudur ve aile öyküsü olan hastalarda daha kötü bir prognoz vardır (13,55). Hastalıkla ilgili aile öyküsü sıklığı % 10-20 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (6). Bazı kaynaklarda ise bu oran % 3 ile 42 arasında değişmektedir (13). Bizim çalışmamızda 3 (% 16) hastada aile öyküsü mevcuttu. Bu 3 hastadan 2'sinde tedaviye kötü yanıt gözlenirken, 1 hastada ise tedaviye iyi yanıt gözlendi. Hastalarımızda aile öyküsü pozitif olanlarda tedaviye kötü yanıt verenlerin oranı daha yüksek olmakla birlikte örnek sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak aile öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,5588$).

Alopesi areata kliniği; belirli bir alanda kılların kaybı ile karakterizedir. En sık görülen klinik varyant ise yama tarzında alopesi areatadır ve hastaların % 75'inden fazlasında görülür (15). Yama tarzında alopesi areatanın kendini sınırlayıcı bir özelliği vardır ve tedaviyle veya tedavi edilmeden yeni saç çıkışı meydana gelebilir (13). Saçlı deri tutulumu % 40'ın altında olan hafif vakalarda 1 yıl içerisinde spontan olarak saç çıkma olasılığı yüksektir. Hastalığın daha şiddetli formları ise kronik, tekrarlayıcı bir seyir izleyebilir ve genellikle tedavilere direnç görülür (56).

Literatürde alopesi areatanın en çok saçlı derinin paryetal bölgesini tuttuğu ve bunu da oksipital alanın takip ettiği bildirilmiştir (45). Çalışmamızdaki hastalarda ise en sık tutulum 9 (% 50) hasta ile oksipital alanda saptandı. Pariyetal alan tutulumu olan hasta sayımız 7 (% 38,8), temporal alan tutulumu olan hasta sayımız ise 2 (% 11,1) idi. UVA ile fototoksik dozlarda yapılan bu çalışmada oksipital alan tutulumu olan hastaların tedaviye yanıtlarının ve prognozlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir (45). Hasta grubumuz tedaviye yanıt açısından incelendiğinde oksipital tutulumu olan hastalarda 6

kötü yanıt, 3 *iyi yanıt* bulunurken, pariyeto-temporal tutulumu olan hastalarda 2 *kötü yanıt*, 7 *iyi yanıt* görüldü. Kötü yanıt sayısı oksipital tutulumu olan hastalarda daha fazla olmakla birlikte diğer alanların tutulduğu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,0699$). Bunun sebebi bizim çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması ve tedavilere daha dirençli olan ofiazik tutulum gözlenmemesi olabilir.

Hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtı etkileyebilecek faktörler arasında atopi, aile öyküsü, tırnak tutulumu varlığı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın başlangıç şiddeti, otoimmün hastalık varlığı, otoantikor varlığı, tutulum paterni (AT, AU, ofiazis) sayılabilir (13,17). Bizim çalışmamızda tedavi sonuçları incelendiğinde bu belirtilen prognostik faktörlerin tedavi sonuçları üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı (Tablo 5). Bununla birlikte tiroid otoantikor pozitifliği olan ve tedaviye kısmi yanıt alınan 3 hastanın 2'sinde tedavinin tamamlanmasından 1 ay sonraki kontrollerinde hastalığın nüks ettiği gözlemlendi. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın, aktif dökülmesi olan hastalarda tedaviye iyi yanıt nispeten daha fazla bulunmuştur. Bu durum hastalığın aktivite döneminde, immün yanıt ve hücre infiltrasyonu ön planda olması ve UV etkisinin daha çok immünite ve hücrel infiltrasyon üzerinde etkili olması ile açıklanabilir. Bu konu geniş hasta grubu ile yapılacak çalışmalarla incelenmesi gereken ilginç bir durumdur.

Yeni ışık kaynakları ve ultraviyole lazerler dermatoloji alanında tedavi amacıyla yoğun olarak değerlendirilmektedir. Gomez ve arkadaşları Nd-YAG lazer ile elde edilen 355 nm UV ışınının, infrared ışınlarla (1064 nm) göre epidermiste lezyon oluşturma riski olmadan, lipid yapılar üzerine güçlü bir etki oluşturduğundan stratum korneum ablasyonu için daha düşük enerji gerektirdiğini göstermişlerdir (57).

Sato ve arkadaşları 355 nm UV ışını yoluyla miyokard doku örneklerinin ablasyonunu 1064, 532 ve 266 nm dalga boyundaki ışınlarla birlikte değerlendirmişler ve ablasyon derinliğinin 355 ve 1064 nm'lerde maksimum olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma iskemik kalp hastalarında transmiyokardial revaskülarizasyon elde etmek için bu lazerin potansiyel kullanımının olabileceğini vurgulamıştır (58).

UVA1 lazer yeni geliştirilen ve dermatoloji alanında yakın zamanda kullanılmaya başlanan bir teknolojidir. Bu nedenle tedavinin dermatolojik hastalıklarda kullanımı ile ilgili literatürde sadece yakın zamanda yayınlanmış iki adet çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde Zerbinati ve arkadaşları hafif, orta şiddetli ve şiddetli 14 psoriasis

hastasında 355 nm dalga boyunda ışın üreten UVA1 lazer tedavisinin etkinliğini değerlendirmiştir. Hastalara 3 hafta boyunca haftada 4 seans olmak üzere hasta fototipi ve lezyon morfolojisine göre 80-140 j/cm² aralığında UVA1 lazer tedavisi uygulanmıştır. Tedavi uygulanan hastalarda PASI skorlarında anlamlı bir düzelme olduğu bildirilmiştir. Hastaların ortalama PASI değerleri başlangıçta 24,5 iken üçüncü haftanın sonunda 5,8 olarak hesaplanmıştır. Hastalarda tedavi uygulaması sırasında veya sonrasında herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Yöntemin hasta güvenliği ve memnuniyet oranının da yüksek olduğu bildirilmiş ve bu tedavinin farklı dermatolojik hastalıklarda kullanılabileceği vurgulanmıştır (59).

UVA1 lazer ile ilgili Nistico ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise palmopantar püstüler psoriasis tanısı olan 33 hastaya, haftada 2-4 seans olacak şekilde 80-140 J/cm² UVA1 lazer tedavisi uygulanmıştır. Hastaların tümüne toplam 16 seans tedavi uygulanmış ve 3 ay boyunca takip edilmiştir. PPPASI (palmopantar püstüler psoriasis alan şiddet indeksi) skorunda düşüş olan ve püstül sayısında tedavi başlangıcına göre >% 75 azalma olan hastalar *tam yanıt*, % 50-75 arasında düşüş olursa *iyi yanıt*, % 25-50 arasında düşüş olursa *kötü yanıt* ve *yanıtsız* şeklinde gruplanmıştır. Hastaların PPPASI skorlarında 8. haftada anlamlı bir düşüş gözlenmiş ve bu düşüş 16. haftada ve 3. ay kontrolünde de devam etmiştir. 33 hastanın 22'sinde (% 66,6) *tam yanıt*, 6'sında (%18,1) *iyi yanıt* elde edilmiştir. Yan etki olarak ise 8 hastada hafif kaşıntı hissi ile birlikte uzun süren (24 - 48 saat) eritem ve 2 hastada ödem geliştiği bildirilmiştir (60).

Kullandığımız UVA1 lazer cihazı ile alopesi areata hastalarında yapılmış bir çalışma mevcut değildir. Önceki psoriasis çalışmalarında görülen yan etkiler açısından karşılaştırıldığında; bizim çalışmamızda ortaya çıkan yan etkiler sadece uygulama sonrasında ortaya çıkan hafif eritem ve devamında görülen ve hastanın deri tipine göre değişen geçici hiperpigmentasyondur. Bu kısıtlı yan etkiler daha önce UVA1 lazer uygulanan hastalar ile bildirilenler ile uyumluydu ve hastaların tedaviye uyumunu arttıran faktörlerden biriydi.

Excimer lazerler dermatolojinin birçok alanında olduğu gibi alopesi areata tedavisinde de kullanılmıştır. 2004 yılında Zakaria ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alopesi areata parsialis, totalis ve universalisi olan toplam 9 hastaya haftada 2 seans olmak üzere maksimum 24 seans 308 nm dalga boyunda excimer lazer tedavisi uygulanmış.

Tedavi sonucunda alopesi areata parsialis olan hastalarda, tedavi edilen lezyonların hepsinde yeniden saç çıkışı gözlenmiştir. AT ve AU olan hastalarda ise yeni saç gelişimi saptanmamıştır. Hastalarda tedaviye tolerans çok yüksek saptanırken, sadece hafif eritem ve hiperpigmentasyon gibi sınırlı yan etkiler gözlenmiştir. Hastaların 3 aylık takibinde ise nüks görülmemiştir (61).

Gündoğan ve arkadaşlarının 308 nm excimer lazer ile tedavi uyguladığı iki AA olgusunda homojen ve ince saç çıkışı tespit edilmiş ve 5 ve 18 ay takip edilen hastalarda relaps görülmemiştir (62).

AA tanısı alan 9 çocuk ve AT tanısı olan 2 çocuk hasta ile yapılan çalışmada 12 hafta boyunca haftada 2 seans 308 nm excimer lazer tedavisi uygulanmıştır. Saçlı derideki lezyonlara uygulanan tedavi sonrası 30 alopesik yamanın 18'inde (% 60) yeniden saç gelişimi gözlenmiştir. Ancak ekstremitelerdeki lezyonlarda ve kontrol lezyonlarında yanıt gözlenmemiştir. Tedaviye uyumun da yüksek olduğu vurgulanan çalışmada excimer lazerin çocuk hastalarda da iyi bir seçenek olduğu öne sürülmüştür (63).

Son olarak Ohtsuki ve arkadaşlarının 2013'te yaptığı çalışmada AA tanısı olan hastalara 2 haftada 1 seans şeklinde 308 nm excimer lazer tedavisi uygulanmıştır. Tek AA lezyonu olan 7 hastanın 4'ünde (% 57) ve multipl lezyonu olan 9 hastanın 6'sında (% 67) % 50'den fazla yeni saç gelişimi gözlemlendiği bildirilmiştir (64).

Fotodinamik tedavi de alopesi areata hastalarında denenmiş ışık tedavilerinden biridir. Yama tarzı ve yaygın AA hastalarında uygulanan fotodinamik tedavinin etkinliğini inceleyen çalışmalara bakıldığında ortaya çıkan ortak sonuç; fotodinamik tedavinin alopesi areatada saç gelişimi üzerinde etkisinin olmadığı yönündedir (50, 65-67).

Genel olarak bakıldığında excimer lazer ve fotodinamik tedavi yöntemleri ile yapılan az sayıdaki çalışmaya rağmen birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen tedaviye yanıt oranlarının daha önce excimer lazer ile bildirilen sonuçlarla uyumlu olduğu görüldü. Fotodinamik tedavi ile karşılaştırıldığında ise uyguladığımız tedavinin sonuçlarının nispeten daha başarılı olduğu saptandı. Tedavi uygulama metodu, sıklığı, etki mekanizmaları, yan etki profili ve hasta uyumu açısından çalışmamızda kullanılan UVA1 lazer ile excimer lazer tedavisi arasında yüksek oranda benzerlik olmakla birlikte alopesi areata tedavisinde başarısını kıyaslayabilmek için daha fazla sayıda hasta ile yapılmış randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Alopesi areatalı hastalarda uygulanan UVA1 tedavisi ve sonuçları ile ilgili veriler net olmamakla birlikte daha önce yapılan derlemelerde UVA1 tedavisinin AA hastalarında etkili olmadığı bildirilmiştir (53).

Literatürde farklı şiddetteki alopesi areata hastalarında UVA veya psoralen + UVA (PUVA) tedavilerinin etkinliğinin araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda genel olarak % 15 ile % 90 arasında değişen oranlarda yeniden saç gelişimi bildirilmiştir (39, 42, 68). Bu değişken yanıt oranına rağmen PUVA'nın genel olarak alopesi areata tedavisinde etkili olmadığı görüşü hakimdir (40,43). Buna sebep olarak ise yapılan çalışmaların genelde hastalık süresi uzun olan ve daha önce uygulanmış farklı tedavi seçeneklerinden fayda görmeyen, dolayısıyla tedaviye nispeten daha dirençli hastalar ile yapılmış olması gösterilmiştir (40,43).

2011 yılında yapılan bir çalışmada ise fototoksik dozda uygulanan PUVA'nın alopesi areata tedavisinde etkili bir yöntem olduğu, bu şekilde uygulanan tedavinin kümülatif UVA dozunu azalttığı öne sürülmüş, fototoksik dozda UVA ile tedavi edilen hastalarda kıl folikülü hücrelerine ve etrafındaki inflamatuvar hücrelere ulaşan UVA miktarının arttığı belirtilmiştir (45).

Açıkgöz ve arkadaşlarının 2013 yılında 7 AA hastası ile yaptığı olgu serisinde hastalara haftada üç seans olacak şekilde toplam 15 ile 24 seans arası hedefe yönelik UVA tedavisi uygulanmıştır. Sonuçlara göre hedefe yönelik UVA tedavisinin 7 hastada da kozmetik olarak kabul edilebilir yanıt oluşturduğunu ve yama tarzında AA hastalarında güvenli bir alternatif tedavi yöntemi olabileceği bildirilmiştir (69).

Hedefe yönelik PUVA tedavisinin avantajları; daha kısa tedavi süresi, daha küçük alanlara uygulama yapılması ve sistemik UVA tedavisine göre daha ucuz olması şeklinde belirtilmiştir (69). Benzer şekilde bizim çalışmamızda hastaların tedavisinde kullanılan UVA1 lazer tedavisi de metal halide lambalar ile elde edilen UVA ile karşılaştırıldığında daha az bakım gerektiren sistemlerdir. Ayrıca lazer sistemleri bir bölgeye verilmek istenen enerjiyi uzun süre sabit bir şekilde ve daha kısa sürede iletir (59). Tedavi seanslarının haftada 2 gün olacak şekilde uygulanması diğer ışık tedavisi protokollerine göre hastaların tedaviye nispeten daha iyi uyum göstermesini sağlayabilir. Sistemik UVA tedavisine nazaran UV ışınının sadece istenilen alana uygulanması bu sistemlerin en öne çok çıkan avantajıdır. Bu durum hem tedaviye ihtiyaç duymayan alanlarda gelişebilecek eritem ve yanık gibi akut veya fotoyaşlanma ve

karsinogenez gibi uzun dönem yan etki riskinin artmasını engeller, hem de psoralen kullanımı sonucu oluşabilecek sistemik yan etki riskini ortadan kaldırır. Uygulanan bütün ışık tedavisi metodlarında uygulama esnasında gözlerin korunması için gözlük kullanılması gerekir, ayrıca sistemik PUVA tedavisinde alınan sistemik psoralenin neden olduğu duyarlılığın devam etmesi sebebiyle uygulama sonrasında da gözlerin güneşten çok ciddi şekilde korunması gerekmektedir. UVA1 lazer tedavisinde ise sistemik veya topikal bir duyarlandırıcı kullanılmadığından uygulama sonrası ek bir koruma yapmaya gerek yoktur.

Topikal steroidler hafif ve orta şiddetteki alopesi areata tedavisinde sık tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. Tedavi başarısı ile ilgili kullanılan steroidin potensine ve uygulama şekline bağlı olarak birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir (1,70,71). Orta şiddette ve şiddetli alopesi areata tanısı olan 34 hasta ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada hastalara 24 hafta boyunca, haftada 5 gün ve günde iki kez olacak şekilde saçlı derinin sağ ve sol tarafına klobetazol propiyonat köpük formu ve plasebo köpük uygulanmıştır. 24 haftanın sonunda çalışmaya devam eden 31 hasta içinden 8 (% 26) hastada % 51-75 arasında, 3 (% 9) hastada % 75 ve üzerinde saç gelişimi gözlenmiştir (70).

Benzer şekilde betametazon valerat köpük ve betametazon dipropiyonat losyon formlarının etkinliklerinin karşılaştırıldığı çok merkezli, prospektif, randomize, kontrollü bir çalışmada hafif ve orta şiddetli 61 alopesi areata hastası çalışmaya dahil edilmiştir. 31 hastaya betametazon valerat köpük ve 30 hastaya betametazon dipropiyonat losyon tedavisi günde iki kez olmak üzere toplam 12 hafta uygulanmış ve 12 haftanın sonunda % 75 ve üzeri saç gelişimi oranının betametazon valerat köpük ile % 61, betametazon dipropiyonat losyon ile % 27 olarak saptandığı bildirilmiştir (71).

Bildirilen çalışmalarda hafif ve orta şiddetli alopesi areata hastalarındaki başarı oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir (70,71). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalar hafif şiddetteki alopesi areata hastalarıydı. Bu açıdan değerlendirildiğinde uyguladığımız tedavinin başarısının topikal steroid tedavisinden üstün olduğunu söylemek mümkün değildir. Yan etki profilinin kısıtlı olması, uygulama kolaylıkları her iki tedavinin ortak özellikleri ve avantajları gibi görünmektedir. Tedavi maliyeti ise, topikal steroid tedavisi ile kıyaslandığında UVA-1 lazer tedavisinin önemli bir dezavantajıdır.

İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu saçlı deride % 50'den daha az tutulum olan ya da yama tarzında lezyonu bulunan AA hastalarında sık tercih edilen bir tedavi metodudur ve tedavi başarısı % 63-97 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1,18, 20,72). Kubeyinje ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 62 alopesi areatalı hasta incelenmiştir. Hastaların lezyonlarına aylık intralezyonel triamsinolon asetinoid enjeksiyonları uygulanmıştır. Hastaların % 63'ünde saçlarda tam olarak yeniden gelişim sağlandığı bildirilmiştir (72). Yine triamsinolon asetinoid ve triamsinolon heksasetonid tedavilerinin etkinliklerini karşılaştıran bir çalışmada ise triamsinolon heksasetonidin nispeten daha etkili olduğu vurgulanmıştır (73).

2011 yılında lokalize alopesi areatası olan 78 hasta ile yapılan bir çalışmada 3 gruba ayrılan hastalara randomize bir şekilde 12 hafta boyunca günde 2 kez olacak şekilde topikal betametazon valerat köpük, 3 haftada bir intralezyonel 10 mg/ml triamsinolon asetinoid ve günde iki kez takrolimus (% 0,1) pomad tedavisi verilmiş. 12 haftanın sonunda % 75 ve üzerinde saç gelişimi topikal betametazon valerat köpük tedavisi alan grupta % 53,6 intralezyonel triamsinolon asetinoid tedavisi alan grupta % 60 olarak bildirilmiş ve takrolimus (% 0,1) pomad tedavisi ile hiçbir hastada saç gelişimi sağlanamamıştır (74).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada olan 60 alopesi areata hastasındaki toplam 70 adet lezyonu çalışmaya alınmıştır. Hastalara 4 haftalık aralıklarla intralezyonel triamsinolon asetinoid tedavisi uygulanmış ve toplam 24 hafta takip edilmiştir. Hastaların 28'inde (% 46) 12. haftada ve 57'sinde (% 95) 24. haftada tam iyileşme gözlemlendiği belirtilmiştir. Ayrıca lezyonlarda yapılan dermoskopik incelemede 12. hafta sonunda siyah noktalar, kırık saçlar ve ünlem işareti benzeri saçların tamamının iyileştiği bildirilmiştir (75).

Bizim çalışmamızda uygulanan UVA1 lazer tedavisinin başarı oranı intralezyonel steroid enjeksiyonu tedavisinin başarı oranlarına göre daha düşük bulundu. Uygulamalara hasta uyumu ve hasta konforu açısından bakıldığında ve yan etki profilleri karşılaştırıldığında UVA1 lazer tedavisi pek çok hasta için daha cazip bir tedavi alternatifidir. Ayrıca intralezyonel steroid enjeksiyonunun ağırlı olması ve cilt atrofisi gibi önemli yan etki riskleri bu tedavinin dezavantajlarıdır (1,18,20).

Trombositten zengin plazma (PRP) hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında rol oynayan çok sayıda farklı büyüme faktörleri içermektedir. Bu preparatın yara iyileşmesi

ve akne skarları üzerinde faydalı etkileri olduğu bilinmektedir. Yakın zamanda PRP'nin saç gelişiminde de faydalı olabileceği öne sürülmüştür (76).

Ayrıca bu proliferasyon uyarıcı etkisinin güçlü bir antienflamatuvar etki yarattığı, sitokin salınımını azalttığı ve doku inflamasyonunu baskıladığı düşünülmektedir. Bu nedenle patogenezinde çeşitli inflamatuvar infiltratların ve sitokinlerin rol oynadığı alopesi areata tedavisinde faydalı etkilerinin olabileceği öngörülmektedir (77).

2013'te yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada PRP ile tedavi edilen hastaların % 60'ında tam remisyon saptanmış ve bunun triamsinolon asetinoid (% 27) ve plasebo ile tedavi edilenlere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 1 yıl sonunda PRP ile tedavi alan grupta triamsinolon asetinoid tedavisi alan gruba oranla çok daha düşük relaps oranı bildirilmiştir. Çalışma sonunda bir hücre proliferasyonu göstergesi olan KI-67 düzeyi, PRP ve triamsinolon asetinoid ile tedavi edilen alopesi areata lezyonlarında anlamlı seviyede yüksek ölçülmüştür. PRP tedavisi sonrası distrofik kıllarda, yanma ve kaşıntı hissinde azalma olduğu, yeniden oluşan saçların tamamının saç çıkışının başlangıcından itibaren pigmente olduğu bildirilmiştir (78).

Kontakt immünoterapi tedavisinin başarısı % 4 ile % 85 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1,79). Yan etkileri arasında ise saçlı deride ödem, ekzematöz döküntüler, oksipital veya servikal lenfadenopati, kontakt ürtiker ve postinflamatuvar hipohiperpigmentasyon sayılabilir (1,25,69,79).

Özellikle saçlı derinin % 50'sinden azında tutulum olan hastalarda ve çocuklarda tercih edilen antralinin başarısı ise % 25 ile % 60 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Hastalıkta kısa dönemde görülebilecek yan etkiler folikülit, eritem, kabuklanma, şiddetli irritasyon ve bölgesel lenfadenopati olarak bildirilmiştir (1).

Tedaviye yanıt oranlarını kıyaslayabilmek açısından yeterli veriye sahip olmamakla birlikte çalışmamızda kullandığımız UVA1 lazer tedavisi topikal immünoterapi ve PRP yöntemlerine kıyasla daha üstün görünmektedir fakat topikal immünoterapi uygulanan hasta grupları genelde uzun süreli şikayeti olan ve diğer tedavilere dirençli hastalardan oluştuğundan bu karşılaştırma yanıltıcı olabilir. Antralin tedavisi ile karşılaştırıldığında ise bildirilen başarı oranları UVA1 lazer ile benzer bulundu. Kontakt immünoterapi, antralin uygulamasında görülebilecek akut yan etkiler, PRP tedavisinin uygulama

zorluğu ve maliyeti düşünüldüğünde uygulama kolaylığı, akut yan etki profilinin çok daha dar olması, UVA1 lazer tedavisini alternatif tedaviler arasında bir adım öne çıkarmaktadır.

Çocuklarda UVB, PUVA veya UVA1 gibi tedavilerin gerekli tedbirler alınarak, kısa ve uzun dönem yan etkileri göz önünde bulundurularak, alopesi areatanın da içinde bulunduğu çok sayıda hastalıkta güvenli bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir (80,81). Yine yakın zamanda içlerinde çocuk hastalarında olduğu, morfea tanısı olan bir gruba UVA1 fototerapisi uygulanmış ve tedavinin etkili olduğu bildirilmiş ve çocuk hastalara uygulanan tedavi ile oluşan ek bir yan etki bildirilmemiştir (82). Bu veriler çocuk yaş grubundaki alopesi areata hastalarında UVA1 lazer tedavisinin de ek bir risk oluşturmada kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamıza alınan bir çocuk hastada tedavi sonunda % 50 üzerinde saç gelişimi gözlemlendi. Hafif eritem ile geçici hiperpigmentasyon dışında yan etki gözlenmedi ve hastanın tedaviye uyumu yüksekti.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alopesi areata saçlı deride küçük yama şeklinde dökülmelerden, tüm vücut kıllarının kaybına kadar geniş aralıkta klinik bulgular verebilen bir hastalıktır. Tedavi seçenekleri de klinik bulgular ile paralel olarak topikal tedavilerden sistemik immünsüpresif tedavilere kadar değişmektedir. Tüm tedavi yöntemlerinde tedaviye alınan yanıt çok fazla değişkenlik gösterdiğinden alopesi areata tedavisi için sürekli alternatif bir tedavi arayışı mevcuttur. Işık tedavileri ve lazer teknolojileri son yıllarda büyük bir ivme kaydetmiş ve dermatolojik birçok hastalıkta tedavi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır.

UVA alopesi areata dirençli olgularda önemli bir tedavi alternatifidir. İdeal tedavi yöntemlerinde amaç maksimum etki minimum yan etki oluşturmaktır. Bu nedenle UVA dalga boyu aralığının tümüne hastanın maruz kalmasını önlemek amacı ile UVA1 kullanımı yaygınlaşmaktadır. Lazer uygulamalarının çok dar bir enerji alanını kullanması klinik uygulamalar için çok önemli bir avantaj oluşturmaktadır. Bu eğilim genellikle hedefe yönelik tedaviler olarak anılmaktadır. Bizim çalışmamızda kullandığımız 355 nm dalga boyundaki UVA 1 lazer de yakın zamanda geliştirilen yeni bir teknolojidir. Literatürde bu cihaz kullanılarak yapılmış biri plak psoriais diğeri püstüler psoriasis olmak üzere sadece 2 adet çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar sonucunda 355 nm UVA1 lazerin tedavilerde etkili olduğu, yan etkilerinin çok kısıtlı olduğu bildirilmiş ve birçok dermatolojik hastalıkta denenebileceği vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda yama tarzında lezyonları olan alopesi areata hastalarında UVA 1 lazer tedavisi ile 18 hastanın 10'unda (% 55,5) iyi yanıt (% 50 ve üzeri yeniden saç çıkışı) gözlemlendi. Hastalarda yan etki olarak sadece geçici bir hiperpigmentasyon ve uygulama sonrasında kısa sürede gerileyen hafif eritem gelişti. Hastaların tedaviye yanıtı ile bilinen prognositik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. UVA1 lazer uygulaması intralezyonel steroid, immünoterapi gibi yöntemlere nazaran hasta açısından konforlu bir yöntemdir ve hasta uyumu daha yüksektir.

Çalışmamızda uyguladığımız tedavinin haftalık seans sayısı, tedavi süresi ve lazer dozu daha önce yapılmış UVA1 lazer ve excimer lazer çalışmalarından uyarlanmıştır. Çalışmamızın zayıf noktaları, toplam hasta sayısının az olması, kontrol grubumuzun bulunmaması, farklı doz, seans aralığı ve toplam tedavi süreleri gibi parametreler arasında karşılaştırma yapılmamış olmasıdır. Yama tarzı alopesi areata hastalarında

spontan remisyon da görüldüğü için iyileşme gösteren lezyonların ne kadarının spontan remisyon ile ilgili olduğunu söylemek mümkün değildir. Bu nedenle daha geniş hasta serilerinde yapılacak randomize kontrollü klinik çalışmalar ile UVA1 lazer tedavisine en iyi yanıtın alınacağı optimum haftalık seans sayısı, toplam tedavi süresi, tedavi dozu, etki-yan etki profili ve tedaviye yanıtı etkileyen faktörler daha net belirlenebilir.

Sonuç olarak, alopesi areata tedavisinde kullandığımız 355 nm UVA1 lazer ile çalışmamızda iyi sonuçlar elde edilmiş ve önemli bir yan etki görülmemiştir. UVA 1 lazer ve buna benzer yeni lazer teknolojileri tedavisinde zorluk çekilen deri hastalıklarında ümit vadetmektedir ve bu yöntemler her geçen gün yeni uygulama alanları bulacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int J Dermatol*. 2007;46(2):121-31.
2. Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore-a study of 219 Asians. *Int J Dermatol*. 2002;41(11):748-53.
3. 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
4. Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol*. 1996;35(1):22-7.
5. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ 3rd. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc*. 1995;70(7):628-33.
6. Messenger AG, de Berker DAR, Sinclair RD. Disorders of hair. *Rook's Textbook of Dermatology*'de. Eds. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 8. Baskı. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2010: 66.1-66.100.
7. Nanda A, Al-Fouzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(6):482-5.
8. Kakourou T, Karachristou K, Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(3):356-9.
9. Wang E, McElwee KJ. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? *Dermatol Ther*. 2011;24(3):337-47
10. Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev*. 2006;5(1):64-9.
11. Tanyasiri K, Hira K, Mitsuishi K, Ueki R, Sekigawa I, Ogawa H. Interleukin-16 in patients with alopecia areata. *J Dermatol Sci*. 2005;37(1):55-7.

12. Shohat M, Mimouni D, Ben-Amitai D, Sredni B, Sredni D, Shohat B, David M. In vitro cytokine profile in childhood alopecia areata and the immunomodulatory effects of AS-101. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(4):432-4.
13. 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.
14. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY, Chen CC, Lee DD, Chang YT, Wang WJ, Liu HN. Psychiatric comorbidities in patients with alopecia areata in Taiwan: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):525-31.
15. Finner AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Ther*. 2011;24(3):348-54.
16. Hordinsky MK. Alopecias. *Dermatology*'de. Eds. Horn TD, Mascaró JM, Mancini AJ ve ark. 1. Baskı. London, Mosby, 2003: 1033-1059.
17. 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.
18. Ito T. Advances in the management of alopecia areata. *J Dermatol*. 2012;39(1):11-7.
19. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Slowinska M. Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep*. 2011;12;5(4):82-8.
20. 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
21. Hordinsky MK. Medical treatment of noncicatricial alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2006;25(1):51-5.
22. Price VH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(3 Pt 2):730-6.
23. Fiedler-Weiss VC. Potential mechanisms of minoxidil-induced hair growth in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(3 Pt 2):653-6.

24. 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(1):5-10.
25. Buckley DA, Du Vivier AW. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *Br J Dermatol*. 2001;145(3):385-405.
26. Ross EK, Shapiro J. Management of hair loss. *Dermatol Clin*. 2005;23(2):227-43.
27. Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, van der Steen P, Schäufele 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(4):530-3.
28. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2019-27.
29. Price VH, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(1):138-9.
30. Rigopoulos D, Gregoriou S, Korfitis C, Gintzou C, Vergou T, Katrinaki A, Kalogeromitros D. Lack of response of alopecia areata to pimecrolimus cream. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(4):456-7.
31. 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(4):592.e1-9.
32. Ehsani AH, Toosi S, Seirafi H, Akhyani M, Hosseini M, Azadi R, Noormohamadpour P, Ghanadan A. Capsaicin vs. clobetasol for the treatment of localized alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(12):1451-3.
33. Otberg N. Systemic treatment for alopecia areata. *Dermatol Ther*. 2011;24(3):320-5.
34. Chartaux E, Joly P. Long-term follow-up of the efficacy of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia areata totalis or universalis. (Article in French). *Ann Dermatol Venereol*. 2010;137(8-9):507-13.

35. 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(4):632-6.
36. Farshi S, Mansouri P, Safar F, Khiabanloo SR. Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? A pilot study. *Int J Dermatol*. 2010;49(10):1188-93.
37. Hordinsky MK. Treatment of alopecia areata: "What is new on the horizon?". *Dermatol Ther*. 2011;24(3):364-8.
38. Bolduc C, Shapiro J. The treatment of alopecia areata. *Dermatol Ther*. 2001;14:306-16.
39. Mohamed Z, Bhouri A, Jallouli A, Fazaa B, Kamoun MR, Mokhtar I. Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(5):552-5.
40. 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(6):914-8.
41. Weissmann I, Hofmann C, Wagner G, Plewig G, Braun-Falco O. PUVA-therapy for alopecia areata. An investigative study. *Arch Dermatol Res*. 1978;262(3):333-6.
42. Broniarczyk-Dyla G, Wawrzycka-Kaflik A, Dubla-Berner M, Prusinska-Bratos M. Effects of psoralen-UV-A-Turban in alopecia areata. *Skinmed*. 2006;5(2):64-8.
43. Healy E, Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata--does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br J Dermatol*. 1993;129(1):42-4.
44. Whitmont KJ, Cooper AJ. PUVA treatment of alopecia areata totalis and universalis: a retrospective study. *Australas J Dermatol*. 2003;44(2):106-9.
45. Kamel MM, Salem SA, Attia HH. Successful treatment of resistant alopecia areata with a phototoxic dose of ultraviolet A after topical 8-methoxypsoralen application. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(1):45-50.

46. Behrens-Williams SC, Leiter U, Schiener R, Weidmann M, Peter RU, Kerscher M. The PUVA-turban as a new option of applying a dilute psoralen solution selectively to the scalp of patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(2):248-52.
47. Ito T, Aoshima M, Ito N, Uchiyama I, Sakamoto K, Kawamura T, Yagi H, Hashizume H, Takigawa M. Combination therapy with oral PUVA and corticosteroid for recalcitrant alopecia areata. *Arch Dermatol Res*. 2009;301(5):373-80.
48. Bayramgürler D, Demirsoy EO, Aktürk AŞ, Kıran R. Narrowband ultraviolet B phototherapy for alopecia areata. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(6):325-7.
49. Ohtsuki A, Hasegawa T, Ikeda S. Treatment of alopecia areata with 308-nm excimer lamp. *J Dermatol*. 2010;37(12):1032-5.
50. Yoo KH, Lee JW, Li K, Kim BJ, Kim MN. Photodynamic therapy with methyl 5-aminolevulinate acid might be ineffective in recalcitrant alopecia totalis regardless of using a microneedle roller to increase skin penetration. *Dermatol Surg*. 2010;36(5):618-22.
51. 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(9):738-40.
52. York NR, Jacobe HT. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Int J Dermatol*. 2010;49(6):623-30.
53. Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol*. 2003;148(4):626-37.
54. Breuckmann F, Stuecker M, Altmeyer P, Kreuter A. Modulation of endothelial dysfunction and apoptosis: UVA1-mediated skin improvement in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res*. 2004;296(5):235-9.
55. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med*. 2012;366(16):1515-25.
56. Dall'oglio F, Nasca MR, Musumeci ML, La Torre G, Ricciardi G, Potenza C, Micali G. Topical immunomodulator therapy with squaric acid dibutylester (SADBE) is effective treatment for severe alopecia areata (AA): results of an open-label, paired-comparison, clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2005;16(1):10-4.

57. Gómez C, Costela A, García-Moreno I, Llanes F, Teijón JM, Blanco D. Laser treatments on skin enhancing and controlling transdermal delivery of 5-fluorouracil. *Lasers Surg Med.* 2008;40(1):6-12.
58. Sato S, Ogura M, Ishihara M, Kawauchi S, Arai T, Matsui T, Kurita A, Obara M, Kikuchi M, Ashida H. Nanosecond, high-intensity pulsed laser ablation of myocardium tissue at the ultraviolet, visible, and near-infrared wavelengths: in-vitro study. *Lasers Surg Med.* 2001;29(5):464-73.
59. Zerbinati N, Portale S, Palmieri B, Rottigni V, Iannitti T. A preliminary study to assess the efficacy of a new UVA1 laser for treatment of psoriasis. *Photomed Laser Surg.* 2012;30(10):610-4.
60. Nisticò SP, Saraceno R, Chiricozzi A, Giunta A, Di Stefani A, Zerbinati N. UVA-1 laser in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis. *Photomed Laser Surg.* 2013;31(9):434-8.
61. Zakaria W, Passeron T, Ostovari N, Lacour JP, Ortonne JP. 308-nm excimer laser therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):837-8.
62. 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(2):86-90.
63. Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata in children. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(5):547-50.
64. Ohtsuki A, Hasegawa T, Komiyama E, Takagi A, Kawasaki J, Ikeda S. 308-nm Excimer Lamp for the Treatment of Alopecia Areata: Clinical Trial on 16 Cases. *Indian J Dermatol.* 2013;58(4):326.
65. 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(5):1032-5.
66. Lee JW, Yoo KH, Kim BJ, Kim MN. Photodynamic therapy with methyl 5-aminolevulinate acid combined with microneedle treatment in patients with extensive alopecia areata. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(5):548-9.

67. Fernández-Guarino M, Harto A, García-Morales I, Pérez-García B, Arrazola JM, Jaén P. Failure to treat alopecia areata with photodynamic therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(5):585-7.
68. Rangwala S, Rashid RM. Alopecia: a review of laser and light therapies. *Dermatol Online J*. 2012;18(2):3.
69. Açıkgoz G, Yeşil H, Çalışkan E, Tunca M, Akar A. Targeted photochemotherapy in alopecia areata. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(6):318-22.
70. 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(10):1243-7.
71. Mancuso G, Balducci A, Casadio C, Farina P, Staffa M, Valenti L, Milani M. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. *Int J Dermatol*. 2003;42(7):572-5.
72. Kubeyinje EP. Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs. *East Afr Med J*. 1994;71(10):674-5.
73. Porter D, Burton JL. A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1971;85(3):272-3.
74. Kuldeep C, Singhal H, Khare AK, Mittal A, Gupta LK, Garg A. Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. *Int J Trichology*. 2011;3(1):20-4.
75. Ganjoo S, Thappa DM. Dermoscopic evaluation of therapeutic response to an intralesional corticosteroid in the treatment of alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(3):408-17.
76. Takikawa M, Nakamura S, Nakamura S, Ishirara M, Kishimoto S, Sasaki K, Yanagibayashi S, Azuma R, Yamamoto N, Kiyosawa T Enhanced effect of platelet-rich plasma containing a new carrier on hair growth. *Dermatol Surg*. 2011;37(12):1721-9.

77. El-Sharkawy H, Kantarci A, Dedy J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, Van Dyke TE. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol*. 2007;78(4):661-9.
78. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, Rinaldi F. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):690-4.
79. Luk NM, Chiu LS, Lee KC, Chau CT, Lee VW, Chang M, Lam YK, Lee HC. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone among Chinese patients with steroid resistant and extensive alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(3):e400-5.
80. Veith W, Deleo V, Silverberg N. Medical phototherapy in childhood skin diseases. *Minerva Pediatr*. 2011;63(4):327-33.
81. Corrales IL, Ramnarine S, Lansang P. Treatment of childhood psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Clin Med Insights Pediatr*. 2013;7:25-33.
82. Vasquez R, Jabbar A, Khan F, Bueth D, Ahn C, Jacob H. Recurrence of morphea after successful ultraviolet A1 phototherapy: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):481-8.