



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

**PULSE METİLPREDNİZOLON TEDAVİSİ UYGULANAN ALOPESİ
HASTALARINDA KLİNİK YANIT VE RANTES, MIG, IL-17, IL-8 VE
EOTAKSİN KEMOKİNLERİNİN SERUM DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. H.Zerrin YAZICI ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009



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

**PULSE METİLPREDNİZOLON TEDAVİSİ UYGULANAN ALOPESİ
HASTALARINDA KLİNİK YANIT VE RANTES, MIG, IL-17, IL-8 VE
EOTAKSİN KEMOKİNLERİNİN SERUM DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. H.Zerrin YAZICI ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
Summary.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	10
Bulgular.....	13
Tartışma ve Sonuç.....	24
Kaynaklar.....	31
Ekler.....	38
Teşekkür.....	42
Özgeçmiş.....	43

ÖZET

Bu çalışmada alopesi hastalarında pulse steroid tedavisinin klinik ve immunolojik etkilerinin değerlendirilmesi, tedaviye yanıtta farklılıkların bazı kemokin düzeyleriyle ilişkili olup olmadığının araştırılmasını amaçladık.

Çalışmaya Ocak 2008-Ocak 2009 arasında polikliniğimize başvuran yamasal alopesi areatalı (AA) 10 hasta, alopesi totalisli (AT) 5 hasta ve alopesi universalisli (AU) 5 hasta olmak üzere toplam 20 hasta alındı. Erişkin yaş grubuna 8 mg/kg/gün, çocuk hastalara 5 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon, 3 gün üst üste İV yolla ayda bir kez, toplam 6 ay boyunca verildi. Olgular takiben 6 ay süresince ilaçsız izleme alındı. Klinik yanıt SALT (alopesi şiddet ölçeği) ile değerlendirildi. Yanıt veren olgularda saç çekme testi uygulandı. Tedavinin başlangıcında, 3. ve 6. aylarında; izlemde 3 ayda bir, ayrıca aktivasyon ve nüks dönemlerinde ELISA yöntemiyle serumda RANTES, MIG, IL-17, IL-8 ve Eotaksin konsantrasyonları ölçüldü.

Olguların 13'ü erkek, 7'si kadın olup, yaşları 6-43 (19.2±12) yıl, hastalık süresi 6-432 (131.1±119.3) ay arasında değişiyordu. Daha önce topikal, sistemik tedavi ve/veya fototerapi uygulanmıştı. Yamasal kaybı olan olguların birisinde tam, ikisinde orta derecede yanıt, AT olgularının ikisinde orta derecede yanıt ve AU'li bir olguda tam yanıt sağlandı. Olguların üçünde aktivasyon, üçünde nüks gözlemlendi. "Flushing" ve reaktif lenfadenopati dışında bir yan etki görülmedi. Çekme testi pozitif olan olgularda saçların %60'ı distrofik anagen kıl özelliğindeydi. Sadece eotaksinle tedavi öncesi hastalık şiddeti arasında ters ilişki bulundu ($p<0.05$). Aktivasyon ve nüks görülen 6 olgudan beşinde bu dönemde alınan serum örneklerinde MIG, IL-17 ve IL-8, düzeylerinde, birinde sadece MIG ve IL-17 düzeyinde artış saptandı.

Diğer immunosupresif tedavilere yanıtız ve hastalığı uzun süredir devam eden olgularda pulse metilprednizolon tedavisinin dar yan etki profiliyle güvenilir olmasına rağmen etkinliğinin de sınırlı olduğunu gördük. Tedavi öncesi eotaksin düzeyiyle hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak saptanan ters ilişki ve aktivasyon ve nüks gelişen olgular bazında MIG, IL-17,

ve IL-8'le saptanan pozitif ilişki nedeniyle bu konunun daha geniş olgu serili çalışmalarla araştırılması gerektiği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Alopesi, metilprednizolon, RANTES, eotaksin.

SUMMARY

Evaluation of RANTES, MIG, IL-17, IL-8 and Eotaxin Chemokines Serum Levels Treated with Pulse Methylprednisolone in Alopecia Patients

In this study we aimed to evaluate the clinical and immunological effects of pulse steroid therapy in alopecia patients and the relation between the different responses to therapy and some chemokine levels.

Ten patients with patchy type of alopecia areata, 5 patients with alopecia totalis and 5 patients with alopecia universalis applied to our clinic between January 2008 and January 2009 were included in the study. Adult patients received 8 mg/kg/day and pediatric patients received 5 mg/kg/day methylprednisolone IV for 3 consecutive days once a month a total of 6 months. The patients were followed up for 6 months unmedicated. Clinical response was evaluated according to SALT (Severity of Alopecia Tool) score. Pull test was applied to responded patients. Serum RANTES, MIG, IL-17, IL-8 and Eotaxin concentrations were measured at the beginning of the therapy, at 3rd and 6th months of therapy; at every 3 months in the follow up period and if activation or relaps occurs.

Our cases consisted of 13 men and 7 women; ages varying between 6-13 (19.2±12) years and duration of their illnesses varying between 6-432 (131.1±119.3) months. Topical and systemic therapies and/or phototherapy were previously applied. Complete response was achieved in one, moderate response in two of patchy type of alopecia areata patients. Moderate response was achieved provided in two patients with alopecia totalis and complete response in one patient with alopecia universalis. Three cases had activation and 3 cases relapsed during the study. No side effects were observed except flushing and reactive lymphadenopathy. We observed that 60% of hairs were at dystrophic anagen stage in the cases with pull test positivity. There was an inverse relationship between pretreatment levels of eotaxin and severity of illness ($p < 0.05$). 5 of 6 patients with activation or

relapse showed increased levels of serum MIG, IL-17 and IL-8 levels and one of them showed increased levels of serum MIG and IL-17 only.

In this study, we observed that the efficacy of methylprednisolone therapy in patients who are unresponsive to other immunosuppressive agents is limited, though it was safe with minimal side effects. Since we detected an inverse relationship between the severity of illness and pretreatment levels of eotaxin and an increase in levels of MIG, IL-17 and IL-8 in patients with activation and/or relapse, we consider that this issue should be evaluated with further studies.

Key words: Alopecia, methylprednisolone, RANTES, eotaxin.

GİRİŞ

Alopesi saç ve kıl dökülmelerinin tümü için kullanılabilen genel bir terimdir. Alopesi Areata (AA); saç, sakal, bıyık, kaş ve kirpik ya da göğüs, sırt ve ekstremiteler kollarının bölgesel olarak, genellikle asemptomatik, skarsız, geri dönüşümlü ve tekrarlayan dökülmeleri ile karakterizedir (1, 2). Kıl folikülünü hedef alan T lenfositler aracılığıyla meydana gelen foliküle özgü kronik otoimmün bir hastalıktır. Tüm kıllı alanlar etkilenebilmekle birlikte en sık (%90) saç kaybı şeklinde ortaya çıkar (3-7).

Alopesi areata kendi içinde farklı klinik şekillerde görülür. Yamasal AA oval veya dairesel dökülmeyi; retiküler AA ağ biçimindeki dökülmeyi; ofiazis pariyetal, temporal ve oksipital bölgede sınırlı bant tarzındaki dökülmeyi; ofiazis inversus (sisaifo) sadece pariyetal alanlardaki dökülmeyi tanımlar (8-12). Saçlı deride diffüz olarak kıl yoğunluğundaki azalma "diffüz alopesi" (13, 14) öte yandan kaş ve kirpiklerin birlikte dökülmesi "madarozis" (15, 16) olarak adlandırılır. Alopesi areata en sık yamasal tarzda dökülme ile karşımıza çıkar (11, 17). En seyrek görülen tip ise retiküler ve diffüz varyantlardır (18). Saç, kaş, kirpik ve sakalların tamamen dökülmesi "alopesi totalis" (AT), saçlı deri, aksilla ve pubis dahil bütün vücut tüylerinin dökülmesi ise "alopesi universalis" (AU) olarak tanımlanır (2, 6, 11, 13, 14, 17, 19, 20). Ancak bu tanımlamalar niteliksel değil nicelikseldir, örneğin AT olgularında diğer vücut kıllarında da dökülme olabileceği gibi, AU olgularında da saçlı deride seyrek terminal veya vellüs tipi kıllar bulunabilir (10). Klinik pratiklerde farklı tip dökülmelerin hepsi için genellikle AA tanımı kullanılmaktadır.

Avrupa ülkelerinde genel popülasyonda AA'nın insidansı %0.1-0.2 iken, Dermatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasında görülme sıklığı %1-2 olarak bildirilmiştir (1-4). Doğu ülkelerine bakıldığında ise Hindistan'da %0.7 (1), Kafkas toplumunda %0.05-0.1 iken (21), Çin'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada %3.8 olarak bulunmuştur (4). Hastalığın şiddetli formları daha nadir görülmektedir; olguların sadece %11'inde %40'dan fazla tutulum varken (1), %7-10'unda AT, AU formları olduğu bildirilmiştir. Hastalık her iki cinsten

eşit oranda görülür (3). Bütün yaş gruplarında görülebilmekle beraber, çocukluk çağında ve genç erişkinlerde daha sık ortaya çıkar (5). Olguların %60 kadarında ilk atak 20 yaşın altında (8, 22), %85.5'inde 40 yaşından önce başlar (4).

Hastalığın etyopatogeneziyle ilgili araştırmalar 1760 yılından beri sürdürülmektedir. 19. yy sonu ve 20. yy başında yetimhanelerde ve okullarda AA epidemisi görülmesi üzerine hastalığın ortaya çıkışında paraziter ve enfeksiyöz sebepler düşünülmüştür (23-26). Zaman içinde herhangi bir mikroorganizma izole edilemeyince parazitik enfeksiyon teorisi yerine özellikle tiroid ile ilgili endokrin bir bozukluk olduğu düşüncesi ön plana çıkmıştır (27-30). Etyopatogeneizde sorumlu tutulan diğer teoriler, toksik ajanlar, psikolojik faktörler, viral ajanlar ve otoimmünitedir (28, 31-34).

Günümüzde hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık (%25), otoimmünite, sitokinler, nörolojik faktörler, enfeksiyonlar, intrinksek yapıları anormal melanositler ve keratinosit dejenerasyonu üzerinde durulmaktadır. En çok kabul edilen görüş hastalığın kıl folikülünü hedef alan T lenfositler aracılığıyla ortaya çıkan foliküle özgü otoimmün, kronik ve yineleyici bir hastalık olduğudur (11, 14).

Olguların %10-42'sinde aile bireylerinde de AA öyküsü bulunur (2,35). Ayrıca aile öyküsü olan olgularda hastalığın daha erken yaşta başladığı gösterilmiştir (36). Genetik araştırmalarda eskiden sadece "human lökosit antijen" (HLA) sınıf I allelleri sorumlu tutulmakta iken yeni çalışmalarda hem HLA sınıf I hem de HLA sınıf II allelleri ile AA arasında ilişki olduğu bulunmuştur (35). Normal bir anagen kıl folikülü keratinositinde tipik olarak HLA I ve HLA II antijenleri eksprese edilmez. Bu da insan kıl folikülünü organizmanın diğer immünolojik sisteminden ayıran bir özelliktir. Ancak AA'da bu immün özellik bozulur ve HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR'nin ekspresyonunun artışıyla kıl matriks hücreleri ile sitotoksik T lenfositleri etkileşir (37). Şiddetli AA (AT/AU) ile yamasal AA hastaları arasında HLA allelleri açısından genetik farklılıklar bildirilmiştir. HLA-DQB1*03 (DQ3) her iki grupta pozitif iken, HLA-DRB1*0401 (DR4) ve HLA-DQB1*0303 (DQ7) sadece hastalığı uzun süredir devam eden ve şiddetli olan vakalarda pozitif

bulunmuştur (36, 38, 39). Şiddetli ve erken başlangıçlı AA hastalarında ise HLA-DR5 ile güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir. Nihayetinde poligenik bir hastalık olduğu konusunda hemfikir olunmuştur (40-42).

Otoimmün mekanizmalar için ileri sürülen hipotezler hem hümmoral hem de hüresel immüniteyle ilişkilidir. Bunlar; süperantijenlerle immünreaktif hücrelerin özgün olmayan poliklonal aktivasyonu, periferde aktif immünreaktif hücrelerin aktif klonal baskılanması, immünreaktif hücrelerin yetersiz klonal delesyonu, kendi antijenlerimizle karışan yabancı antijenler, immünreaktif hücrelerin klonal anerjisinde yetmezlik, kendi antijenlerimizin mutasyonu ve bozulmuş T hücre alt gruplarının yapısı veya bozulmuş sitokin üretimi paternine bağlı immün düzenlemedeki bozukluklardan oluşmaktadır (43). Hastalığın otoimmün kökenli olduğunu destekleyen bulgular; erken dönemlerde anagen kıl folliküllerinin intrafoliküler ve peribulbar bölgelerinde görülen CD4⁺T, CD8⁺T lenfositler, makrofajlar ve Langerhans hücrelerinden oluşan infiltrasyondur. Özellikle erken dönemde lokal veya sistemik yolla verilen kortikosteroidlere (KS) ya da kontakt immünoterapiye cevap alınabilmesi de otoimmüniteyi desteklemektedir (14, 44-46). Aynı zamanda AA hastalarında tiroid hastalığı ve vitiligo gibi otoimmün hastalıkların daha sık görülmesi otoimmün etyopatogenez görüşünü kuvvetlendirir (2, 47, 48). Hastalarda ve/veya akrabalarında myastenia gravis (MG) (49), pernisiyöz anemi (50), sistemik lupus eritematozus (SLE) (51), Çölyak hastalığı (52), diabetes mellitus (DM) (53), poliendokrinopati sendromunun (54) da daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Olguların büyük bir bölümünde tiroide (47, 48), gastrik paryetal hücrelere (55), sürrenal bez, pankreas ve düz kas hücrelerine karşı otoantikörler saptanmıştır (14, 56-60). Epidermal keratinosit ve melanositlerde eksprese edilen bazı antijenlere karşı oluşan antikörler ve perifolliküler kapiller endotel antijenlerine karşı gelişen otoantikörlerin varlığını bildiren çalışmalar da vardır (44-46, 61).

Hüresel immünite ile ilgili araştırmaların sonuçları periferik kanda T-süpresör/baskılayıcı (CD8⁺) hücre sayısının azaldığı, T helper/yardımcı (CD4⁺) hücre sayısının normal olduğu yönündedir (14, 45, 61, 62).

Sitokinler hücre çoğalmasını düzenleyen, hücreler arası kimyasal iletişimi sağlayan ve inflamasyonu yöneten immün düzenleyici etkiye sahip protein ya da glikoproteinlerdir. T helper tip 1 (TH1) hücreler interferon gama (IFN- γ), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-2 (IL-2) gibi sitokinleri üretirken T helper tip 2 (TH2) hücreler ise interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5) ve interlökin-8 (IL-8) sitokinlerini üretirler. Bu sitokinler arasında INF- γ , TNF- α , IL-2 ve IL-8'in AA'da yüksek düzeylerde olduğu daha önce gösterilmiştir (61-64). Kemokinler ise küçük molekül ağırlıklı (8-14 Kd) kemoatraktan sitokinlerdir. Alerjik, inflamatuvar ve otoimmün olaylarda T ve B lenfositler, monositler, nötrofiller, eozinofiller ve bazofillerin etkisinden sorumlu moleküllerdir. Temel görevleri hücre göçünü sağlamak, lökositleri uyararak granül enzimlerinin salgılanmasına yol açmak, oksijen radikallerinin ortaya çıkmasını sağlamak, gen ekspresyonu, hücre çoğalması, homeostaz ve apoptoza sebep olmaktır. Lökosit ve endotelial hücre ilişkilerinde, T ve B lenfosit olgunlaşmasında ve iletişiminde, dendritik hücre fonksiyonlarında, immün denetim, tolerans ve primer immün cevabın oluşmasında rol alırlar. Alerjik ve otoimmün inflamasyonlarda immün sistem ve inflamatuvar yanıtta sorumlu hücrelerin inflamasyon alanında birikimi kemokinlerin etkisi sonucu oluşmaktadır (65-67).

Yapısındaki sisteme göre kemokinlerin dört alt tipi (CXC, CC, C ve CX3C) bulunmaktadır. CC kemokinler monosit, bazofil, T lenfositler, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücrelerde etkili olurlar ve lökositlerin doğrudan inflamasyon alanına göçünde potent moleküllerdir. RANTES (T hücrelerinden salınan aktivasyon düzenleyici) ve eotaksin CC kemokinlerdendir. RANTES TH1 yanıtta önemli olmakla birlikte kısmen TH2 yanıtta da rolü olduğu bilinen bir kemokindir. Eotaksin ise TH2 hücrelerden salınır, özellikle eozinofiller için kemoatraktandır (68, 69). MIG (IFN- γ 'nın uyardığı monokin) CXC ve TH1 tipi kemoatraktan moleküllerden biridir (64). IL-17 ise TH-17 hücrelerinden eksprese olan ve pek çok otoimmün hastalığın patogenezinde sorumlu tutulan önemli bir sitokindir (70).

Alopesi areata hastalarında Th2 yanıtla ortaya çıkan atopik dermatitle (AD) birliktelik sıklığı; olguların %10-53'ünde AD'e yatkınlık bulunur (36, 64,

71). Bu nedenle AD hastalarının serumunda yüksek olduğu gösterilen kemokinler AA hastalarında da incelenmiştir. Atopiye yatkınlığı olan AA hastalarında da özellikle RANTES ve eotaksin daha yüksek düzeylerde olduğu bulunmuştur. Bu iki kemokin sadece atopik dermatitin değil AA'nın patogeneğinde de yeri olduğu ve her iki hastalığın birlikteliğinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir (64).

Alopesi areatanın özellikle yamasal tipinde tanı klinik olarak rahatlıkla konulabilir; deride yuvarlak veya oval, eritem ve skuam gibi inflamasyon bulguları olmayan ve foliküllerde kayıp yapmayan kılsız yamalar görülür. Yamaların kenarında saç çekme testinin pozitif olması (6 ve üzerinde kıl gelmesi) ve alopesik yamanın periferinde proksimali kalın, distali ince "ünlem işareti" şeklindeki kılların varlığı tanıyı destekler (14). Hatta bu iki bulgu hastalığın aktif dönemde olduğunun veya dökülmenin devam edeceğinin de bir göstergesidir (17). Saç çekme testi uygulamadan önceki 5 gün içinde saçlar yıkanmamış olmalıdır. Nazik bir şekilde başparmak ve işaret parmağı arasında 50-60 adet saç çekilir. Ele gelen kıllar ksilole daldırılıp çıkarılan lama konularak Kanada balsamı ile sabitlenir. Işık mikroskopunda (x4 veya x10'luk büyütmede) incelenir. Normalde telogen saç sayısının 0-5 arasında olması beklenir, daha fazla sayıda telogen kök geliyorsa telogen efluvium ya da AA, distrofik anagen kök geliyorsa AA, anagen efluvium ya da saçların hızlı çekilmiş olabileceği düşünülmelidir. Işık mikroskobu altında telogen kökler düzgün kenarlı, golf sopasına benzeyen, pigmentsiz, tamamen keratinizedir ve kılıfı kontraktektir. Anagen kök pigment yüklü, trianguler şekilli, en geniş çaplı olandır. İç kök kılıfı ve dış kök kılıfı belirgin ayırt edilir. Kök gövdeyle 20°lik açı yapar. Katagen kök de pigmenteştir fakat anagenden daha küçüktür, kılıfı vardır. Distrofik anagen köklerde bulbus yoktur, pigmentsiz, kılıfsız, ince, ucu kırık ve sıklıkla bozuk keratinize bir yapıya sahiptir (72). Çekme testinin standardize edilmesi güçtür, çekme gücü saç demeti üzerine uniform olarak dağılmaz bu da her bir saça farklı çekme uygulanmasına neden olur. Bu yöntem daha çok şiddetli saç dökülmelerinin akut fazında yararlı görülmektedir (73).

Alopesi areata sıklıkla asemptomatik seyretmekle birlikte hastalar bazen alopesik yamaların gelişmesinden önce bu alanlarda yanma veya karıncalanma hissi kaşıntı ya da ağrı olduğundan yakınırılar (3, 4). Farklı klinik şekillerde görülen alopesilere %10-66 oranında tırnak bozuklukları da eşlik etmektedir. Bu bozukluklar; en başta yüksük tırnak olmak üzere, trakionişi, *beau çizgileri*, onikoreksis, kalınlaşma ya da incelme, onikomadezis, koilonişi, punktat veya transvers lökonişi, lunulada kırmızı nokta gibi bulguları kapsar (74-81). Tek tırnak ya da birkaç tırnak etkilenebileceği gibi tüm tırnaklar da tutulabilir. Tırnak bulguları alopesik yamalar çıkmadan önce, eş zamanlı ya da daha sonra ortaya çıkabilir. Alopesi düzeldikten sonra bile tırnak bozukluğu uzun bir süre devam edebilir (14). Çocuklarda, uzun süreden beri hastalığı olanlarda ve şiddetli formlarda tırnak tutulumuna daha sık rastlanır (80, 81).

Alopesi areataya eşlik edebilecek hastalıklara yönelik testler ve otoantikolar araştırılabilir. Bunun dışında AA'ya yönelik tanısal ya da prognostik özgün bir laboratuvar test yoktur. Yapılan bir çalışmada AA hastalarının serumunda immünglobulinlerin Fc reseptörüne karşı gelişen antikor (anti-Fc γ RAb) seviyeleri ile klinik semptomlar arasında bir ilişki olup olmadığı incelenmiş ve hastalık şiddetiyle paralel olarak anti-Fc γ RIAb'un arttığı dolayısıyla bu parametrenin prognostik bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (82). Kemokinler ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada ise özellikle RANTES ve MIG'in hastalığın gelişiminde rolü olduğu kadar hastalık aktivitesiyle paralel olarak arttığı, buna dayanarak aktivite göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (64). Ancak bu testler rutin laboratuvar tetkiki olarak yer almamaktadır.

Özgün bir laboratuvar bulgusu olmadığından skatrisyel ya da diğer alopesi çeşitlerinden ayırt etmek için klinik bulguların yanı sıra histopatolojik bulgulardan faydalanılır. Alopesi areatanın histopatolojisinde katagen ve telogen foliküllerin sayısında artış, kıl follikülleri etrafında ve içinde T lenfositler, makrofajlar ve Langerhans hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrasyon görülür. Eozinofiller AA'nın tüm dönemlerinde tespit edilir. Bu

bulgu özellikle peribulbar lenfositik infiltrat olmayan biyopsi örneklerinde tanıda yardımcıdır (83, 84).

Klinik olarak hastalığın ayırıcı tanısında telogen efluvium, AGA (androjenetik alopesi) ve trikotillomani yer alır. Telogen efluviumda genel bir dökülme, seyrelme varken AA'da dökülme daha yamasaldır. Bunun yanısıra trikogram bulguları da alopesiye sebep olan hastalıkların ayırt edilmesinde yardımcıdır (14).

Alopesi areata günümüzde halen tedavisi zor hastalıklar arasında yer alır. Tedavi planı genellikle hastanın yaşı ve hastalığın yaygınlığına göre yapılırsa da hastalığın süresi, tutulan bölgenin özellikleri, hastanın cinsiyeti, gebelik ve emzirme döneminde olma yanında, ilaçların kullanım şekilleri ve hastanın tedaviye uyumu da göz önünde bulundurulması gereken konulardır. Olumsuz prognostik parametrelerin eşlik edip etmediği de dikkate alınmalıdır. Uygulanan tedaviler saç büyümesini uyarmakla beraber küratif değildir ve prognozu değiştiremez (21, 85-88). Tedavi seçenekleri dört başlık altında sınıflandırılmaktadır: İmmünsupresif tedaviler (kortikosteroid, siklosporin, fototerapi), kontakt duyarlandırıcılar (skuarik asit dibütilester, difensiklopropan), özgün olmayan iritanlar (antralin) ve bir vazodilatör olan "minoksidil"dir. Sistemik kortikosteroidler (KS) 1952'den beri AA'nın tedavisinde kullanılan etkili tedavi seçeneklerindedir (89-96). Ancak doz azaltılması ile yüksek oranda relaps görüldüğü için uzun süre kullanım zorunluluğu doğar ve buna bağlı olarak yan etki riski artar (91). Bu gibi problemler pulse tedavi uygulamalarını gündeme getirmiştir. Pulse tedavi KS'in yüksek dozlarda oral ya da İV yolla uygulanmasıdır. Dermatomiyozit, piyoderma gangrenosum, büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris gibi diğer pek çok otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (97-100).

Alopesi areatanın prognozu veya klinik seyri önceden kestirilemez. Hastalık kendiliğinden iyileşme ve nükslerle seyreder. 1 yıl içinde %34-50 oranında kendiliğinden düzelirken, %15-25 oranında tam saç kaybına ilerler (101, 102). %40'dan az tutulumun olduğu vakalarda ilk 1 yıl içinde kendini sınırlayıcı ve kendiliğinden düzelmeye olasılığı nedeni ile tedavi düşünülmez (103). Bir kez AA geçiren kişide tekrarlama olasılığı değişik

çalışmalarda farklı oranlarda bulunmuştur. Bir çalışmada 230 hasta değerlendirilmiş ve %86 oranında nüks görölmüştür. Aynı çalışmada 20 yıllık izlem süresinde hastaların tamamında nüks olduğu gözlenmiştir (104). Çoğunlukla izlemde başlangıç değerine göre %20-25'den daha fazla saç kaybı varsa "nüks" olarak kabul edilmiştir (105-107). Bazı çalışmalarda ise nüks başlangıçtaki alopesi haline geri dönüş ya da daha da kötüleşme şeklinde tanımlanmiştir (108). AA'nın AT'e dönüşme sıklığı da çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Puberteden önceki çocuklarda %1-%50, puberte sonrasında %10-%25 olarak bulunmuştur (4, 104). Schmitt (109) AU'li 50 olguyu değerlendirerek puberte öncesi başlayan vakaların daha kötü prognoz gösterdiklerini, olguların sadece 10'unda tam düzelme sağlanabildiğini bildirmiştir. Hastalığın çocukluk döneminde başlamasından başka diğer kötü prognostik faktörler; tırnak tutulumu, atopinin varlığı, pozitif aile hikayesi, diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik, yaygın tutulum, ofiazis tipi alopesi ve hastalığın 5 yıldan daha uzun sürmesidir (11, 14, 18, 110-114).

Literatürde AA hastalarının takibinde ve tedaviye yanıtların değerlendirilmesinde genellikle yeni büyüyen sa oranı gözönünde bulundurulmaktadır. Eğer yeni sa çıkışı %60 ve üzerinde ise "belirgin yanıt", %30-60 arasında ise "orta yanıt" ve %30'dan daha az ise "kötü yanıt" şeklinde derecelendirilmiştir (105). Bir başka çalışmada ise %75 ve üzeri yeni sa çıkışı "mükemmel yanıt", %50-74 "iyi yanıt", %25-49 "yetersiz yanıt", %25'in altı veya hiç sa çıkışı olmayışı "kötü yanıt" olarak belirlenmiştir Burada yeni sa çıkışından kastedilen sadece terminal kıllardır, vellus kıllar değerlendirmeye alınmamıştır (115).

Otoimmün alopesilerde hastalığın yayınlığını gösteren ve uygulanan tedavilere yanıtı değerlendirebilen tek bir ölçüm sistemi bulunmaktadır. Literatürde alopesi şiddet ölçeğinden (Severity of Alopecia Tool: SALT) ilk kez 1999 yılında bahsedilmektedir (10). Daha sonra 2004 yılında bu sistem daha da geliştirilerek "uluslararası AA inceleme değerlendirme rehberinde" yerini almıştır. Skor hesaplanırken baş bölgesi hayali olarak 4 kadrana ayrılır. Bu alanlardaki saç kaybı yüzdeleri belirlenerek sabit katsayılarla (pariyetal bölge için:0.18, oksipital bölge için:0.24 ve verteks için:0.40) arpılır, elde

GEREÇ-YÖNTEM

Hastaların Seçimi ve Özellikleri

Çalışma grubumuzu Ocak 2008 ile Ocak 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, klinik ve histopatolojik olarak yamasal AA, AT ve AU tanısı alan 13'ü erkek, 7'si kadın toplam 20 hasta oluşturmaktadır. Hastaların 5-60 yaş arasında olmasına, kıl kaybının saçlı derinin %30'undan fazlasını kaplamasına veya alopesik yama sayısının 10'dan fazla olmasına, hastalığın 6 aydan uzun süredir sebat ediyor olmasına ve son 1 aydır herhangi bir sistemik immünsupresif tedavi almamış olmasına dikkat edildi. Diabetes mellitus, peptik ülser, ciddi psikoz, hipertansiyon, nefropati, kalp yetmezliği, akut ya da kronik infeksiyon gibi hastalığı olanlar, emzirme dönemindeki bayanlar, gebeler ya da yakın zamanda gebelik isteği olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (etik kurul karar no: 2008-3/15) ve çalışma kriterlerine uygun olarak alınan hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Tedavi öncesi kıl kaybı olan hastalıklı alandan lokal anestezi altında 3 veya 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile alınan deri örnekleri histopatolojik olarak (vertikal ve horizontal kesitlerde) incelendi. Kıl folikülü oranına ve histopatolojik özelliklerine bakılarak ayırıcı tanıya giren hastalıklar dışlandı.

Tedavinin başlangıcında "uluslararası AA inceleme değerlendirme rehberine" göre hasta bilgileri kayıt edildi. Hastalarda ilk atağın başlangıç yaşı, yaşamları boyunca görülen saç kaybı atak sayısı, en son atağın süresi, hastalığın ilk başlangıç döneminden ve en son ataktan önceki 6 ay içinde enfeksiyon, aşılama ve duygusal stres yaratan bir olay olup olmadığı sorgulandı. Hastalığın klinik paterni, vücut kıllarında dökülmenin eşlik edip etmediği ve tırnak tutulumunun varlığı hazırlanan takip formunda işaretlendi.

Bu bilgilerin yanısıra hasta ve/veya ailesinde atopik dermatit, alerjik rinit, astım, Haşimato ve Graves gibi otoimmün tiroid hastalıkları, vitiligo, DM, SLE, pernisiyöz anemi, RA, inflamatuvar barsak hastalıklarından ülseratif kolit ve çölyak hastalığı, psoriasis, diğer otoimmün hastalıklar, down sendromu ve immün yetmezlik öyküsü de ayrıca sorgulandı.

Tedavi Protokolü ve Yöntem

Onsekiz yaş ve üzerindeki hastalara 8 mg/kg/gün, çocuk hastalara 5 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon ayda bir kez, ardışık üç gün üst üste, toplam 6 ay süreyle, İV yolla, 100 cc serum fizyolojik içinde, 1-1.5 saatte yavaş infüzyon şeklinde verildi. Tedavi döneminde gastrik yan etkilerden korunmak için proton pompası inhibitörü ve osteopeni/osteoporoz riskini azaltmak için kalsiyum replasmanı önerildi. Çalışma süresince alopesiye yönelik başka bir sistemik ilaç verilmedi ve saçlı deriye herhangi bir topikal ajan uygulanmadı.

Çalışmaya alınan bütün hastalar tedavi öncesinde tam bir fizik muayeneden geçirildi. Hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, üre-kreatinin, tam idrar tetkiki (TİT), sedimentasyon, tiroid fonksiyon testleri (TFT), tiroid otoantikoları ve antinükleer otoantikor (ANA) içeren biyokimyasal, serolojik tetkikler ve akciğer grafisi istendi. Üç ayda bir hemogram, karaciğer ve renal fonksiyon testleri ve TİT tekrarlandı.

Tedavi öncesinde ve 3. 6. 9. ve 12. aylarda hastalardan kan alınarak santrifüj edildi. Ayrılan serum örneklerinde immunoloji laboratuvarında ELİSA yöntemiyle, RANTES, MIG Human Instant ELISA kitleri (Bender MedSystems, Vienna, Austria), IL-17, IL-8 Human ELISA kitleri (Bender MedSystems, Vienna, Austria) ve Eotaxin ELISA kitleri (BioSource, Euope, U.S.A) kullanılarak kemokin konsantrasyonları ölçüldü.

Başlangıçta ve her 3 ayda bir, ayrıca aktivasyon ve nüks dönemlerinde başın dört farklı bölgesinin (verteks, her iki paryetal, oksipital) standardize seri fotoğrafları çekilerek araştırmacı ve bağımsız bir gözlemci tarafından saç

kaybının yüzdesi SALT skorları ile hesaplandı. Aşağıdaki formül ile “yeni saç çıkışı oranı” hesaplandı:

$$\frac{\text{Başlangıçtaki SALT değeri (\%)} - \text{Yeni hesaplanan SALT değeri (\%)}}{\text{Başlangıçtaki saç kaybı oranı (\%)}}$$

Hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıt oranları SALT skoru kullanılarak değerlendirildi. Eğer yeni saç çıkışı %95 ve üzerinde ise “tam yanıt”, %60 ve üzerinde ise “belirgin yanıt”, %31-60 arasında ise “orta derecede yanıt” ve %30’dan daha az ise “kötü yanıt” şeklinde derecelendirildi.

İlk 6 aylık tedavi süresinde yeni alopesik yamaların gelişmesi veya varolanların boyutlarında artış olması (SALT skorun %20’den fazla artışı), yamaların periferinde ünlem işareti olması, çekme testinin pozitif olması veya kaş ve kirpiklerde dökülme olması (bu bulgulardan herhangi birinin varlığı) “aktivasyon” olarak kabul edildi. Bu dönemlerde de kemokin konsantrasyonlarının analizi için serum örnekleri alındı.

Tedavi tamamlandıktan sonra yanıt elde edilen hastalarda 6 aylık izlem süresi içinde yeniden büyüyen saçlarda %20 ve üzerinde saç kaybının olması ya da başlangıç alopesi haline dönmesi “nüks” olarak kabul edildi.

Tedaviye yanıt veren olgularda saç çekme testi yapılabildi. Saç çekme testi pozitif olan aktivasyon ve nüks görülen olgularda ele gelen saçlar ışık mikroskopunda incelendi. Pulse tedaviye yanıtızsız universal ve total kaybı olan hastalarda ve şiddetli ya da çok kısa saçları olan AA hastalarında saç çekme testi yapılamadığından mikroskopik bulguları verilemedi.

Çalışmanın analizinde SPSS for Windows 13.0 (Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma değerleriyle birlikte verildi. Bağımlı değişkenler grup içi karşılaştırmalarında dağılım göstermeyenler “Wilcoxon işaret testiyle” karşılaştırıldı. Bağımlı değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ilk değere (tedavi öncesi) göre yüzde değişimleri alınıp, yüzde değişimleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada “Kruskal-wallis testi” kullanıldı. Sürekli değer alan değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için “korelasyon analizi” yapıldı, pearson korelasyon katsayısıyla yorumlandı. Çalışmada %95 anlamlılık düzeyi benimsendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 20 hastanın 13'ü erkek, 7'si kadın olup yaşları 6-43 (19.2±12) yıl arasında değişiyordu. On olguda (3 K, 7 E) yamasal AA; beş olguda (3 K, 2 E) AT ve beş olguda (1 K, 4 E) AU mevcut idi. Hastalık süresi 6-432 (131.1±119.3) ay arasında değişiyordu. Çalışmaya alındıkları tarih itibariyle hastaların yaşları; yamasal AA hastalarında 6-43 (19.2±12) yıl, AT hastalarında 13-23 (18.2±3.6) yıl ve AU hastalarında 15-41 (28.4±10.3) yıl arasında değişmekte idi. Hastalığın başlangıç yaşı; yamasal AA grubunda 3-25 (8.4±6.9) yıl, AT grubunda 5-17 (8.4±5.3) yıl ve AU grubunda 5-38 (16.2±13.4) yıl arasında idi. Toplam atak sayısı; yamasal AA hastalarında 1-10 (3.1±2.6), AT hastalarında 2-8 (3.8±2.4), AU hastalarında 1-5 (2.2±1.6) arasında değişiyordu (Ek-1). Son atak süresi; yamasal AA hastalarında 6-60 (18.6±14.5) ay, AT hastalarında 12-60 (33.6±24.6) ay ve AU hastalarında 12-36 (24±8.9) ay arasında değişmekte idi.

Detaylı bir anamnezle ilk atağın öncesinde hastaların üçünde sistemik enfeksiyon, ikisinde operasyon öyküsü olduğu, birinde eşinin kaza geçirmesini ve bir diğerinde zorunlu göç olayını takiben hastalığın geliştiği öğrenildi.

Hastaların aile anamnezleri sorgulandığında iki olguda alopesi, bir olguda vitiligo, üç olguda otoimmün tiroidit ve üç olguda ise DM öyküsü vardı. Olguların birinde down sendromu, birinde turner sendromu ve birinde vitiligo eşlik etmekteydi. Olgulardan birinde atopik dermatit ile birlikte belirgin nikel hassasiyeti, onikisinde (%60) değişen derecelerde yüksük tırnak, longitudinal sırtlanma gibi tırnak bozukluklarını içeren negatif prognostik faktörler mevcut idi. Yamasal AA hastalarının altısında, AT hastalarının üçünde ve universal kaybı olanların üçünde tırnak tutulumu vardı (Ek-1).

Antinükleer antikor pozitifliği iki hastada saptandı. Dört hastada anti-tiroid otoantikor pozitifliği tespit edildi. Endokrin bölümü tarafından değerlendirilen hastalardan ikisine Hasimoto tiroiditi tanısı konuldu.

edilen tüm değerler toplanır. Böylece toplam saç kaybı % olarak ifade edilir ve S0-S5 arasında derecelendirilir (116) (Tablo-1).

Tablo-1: SALT Sistemi.

S0	Saç kaybı yok
S1	<%25
S2	%25-49
S3	%50-74
S4	%75-99
a	%75-99
b	%96-99
S5	%100

Bu ölçeğin kısıtlılığı niceliksel olmayışı ve araştırmacılar arasında %10 kadar göreceli sonuçlar verebilmesidir (106, 107, 116). Burada sadece terminal kıllar hesaplamaya katılır. Ayrıca tırnak tutulumunun olup (N1) olmadığı (N0) ve vücut kıllarında dökülmenin olup (B1) olmadığı (B0) da belirtilir (10,116). Bu ölçüm sisteminin yetersiz kaldığı bir başka nokta ise sadece saçlı derideki alopesik alanın % olarak değerlendirilebilmesidir. Kaş, kirpik ya da vücut kıllarındaki tutulum sadece “var” ya da “yok” şeklinde ifade edilirken tutulum yüzdesi hesaplanmadığı için bu olgularda SALT skorun güvenilirliği azalmaktadır.

Bu çalışmayı yaparken birinci amacımız yamasal AA, AT ve AU'i olan çocuk ve erişkin hastalarda aylık, İV pulse metilprednizolon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek, uzun süreli KS kullanımında oluşan yan etkilerin pulse tedavi ile azaltılıp azaltılmadığını gözlemlemektir. Çalışmamızın diğer önemli bir amacı da hastalığın prognozunda ve tedaviye yanıtta farklılıklarda bazı kemokin düzeyleri ile bir ilişki olup olmadığını; dolayısıyla bu kemokin seviyelerinin tedavi öncesi bir prognostik değer olarak kullanılıp kullanılmayacağını ve gelecekte yeni tedavi ajanları için yol gösterici olup olmadığını araştırmaktır.

gözlendi. Nüks kabul edilen bu dönemde kemokin konsantrasyonları ölçüldüğünde MIG, IL-8 ve IL-17 düzeylerinde artış tespit edildi. Diğer bir AA'lı olguda 6.ayda %47 oranında (orta derecede) yeni saç çıkışı gözlendi ve sonraki 6 aylık izlem süresi içinde hastalık durağan seyretti.

Down Sendromlu yamasal AA olgusunda (olgu 2) tedavi alırken saç kaybı daha yavaş ilerlerken ilaçsız takip döneminde saç kaybında tedrici artış meydana geldi ve çalışmanın 7.ayında yeni alopesik yamaların geliştiği dönemde (nüks) analiz edilen beş kemokinden MIG ve IL-17'nin konsantrasyonları yüksek bulundu.

Atopik dermatitin eşlik ettiği yamasal AA hastasında (olgu 3) tedavi sürerken saç dökülmesi devam etti ve 3.ayda kaşlarda dökülme (aktivasyon) görüldü. Bu dönemde MIG, IL-8 ve IL-17 konsantrasyonlarında artış gözlendi. Aktivasyon sırasında aynı hastanın atopik dermatitinde de alevlenme gözlendi.

Yamasal AA'lı çocuk olgulardan birinde (olgu 4) tedavinin 6.ayında oksipital alandaki alopesik yamanın boyutlarında artış oldu, aktivasyon göstergelerinden olan saç çekme testi pozitif ve yamanın periferindeki saçlarda "ünlem işareti" belgindi. Analiz edilen kemokinlerden MIG, IL-8 ve IL-17 seviyesi yüksek bulundu.

Yamasal AA hastalarından bir başkasında (olgu 5) tedavinin 4.ayında yeni alopesik yamalar gelişti. Bu dönemde MIG, IL-8 ve IL-17 düzeylerinde artış görüldü. Geri kalan yamasal kaybı olan olgularda tedavi ve izlem periyodunda aktivasyon olmamakla beraber SALT skorlarında bir gerileme de olmadı.

Vitiligonun eşlik ettiği AT'li bir hastada (olgu 6) tedavinin 3. ayında tüm saçlı deriyi kaplayan vellus tüyler gelişti (Şekil-3). Tedavinin 6.ayında terminal kıllanma başladı (Şekil-4). Ancak tedavi sonlandırıldıktan 1.5 ay sonra hastanın kaşlarının dış kısmında dökülme gözlendi. Aynı hastada bu dönemde MIG, IL-8 ve IL-17 konsantrasyonlarında artış saptandı.

Alopesi universalis olgularının dördü tedaviye yanıtızken birinde tam yanıt (%100) gözlendi. Tam yanıt gözlenen bu hastada (olgu 7) başlangıç yaşı 13 ve hastalık süresi 2 yıl idi. Başlangıçta hiçbir değişiklik görülmez iken tedavinin son ayında vellus tüyler saçlı deriyi kapladı (Şekil-5, Şekil-6).

Takiben 3 ay sonra vellus tüylerin hepsinin terminal kıl halini aldığı gözlemlendi (Şekil-7). İlaçsız 6 aylık takip süresince nüks gelişmedi. Hastada 6-9. ay arasında SALT skordaki belirgin düşüşle ilişkili olarak MIG ve IL-17 konsantrasyonlarında da düşüş gözlemlendi. Ancak tedaviye yanıtız %100 kaybı olan olgularda hastalık şiddeti ile kemokin düzeyleri arasında ilişki kurulamadı.

Çalışmamızda yamasal AA'lı iki olguda 6. ayda orta derecede yanıt (%31-60) elde edilirken, AT'li iki olguda 9.ayda orta derecede yanıt, biri yamasal AA ve biri AU olmak üzere iki olguda (%10) 9. ayda tedaviyle tam yanıt (>%95) elde edildi. Alopesi totalisli olgulardan birinde kötü derecede yanıt (%30'dan az) ve diğerlerinde yanıtızlık görüldü. Kötü derecede yanıt dışlandığında tedaviye yanıt oranları 6. ayda %10, 9. ayda %20 idi. Pulse metilprednizolon tedavisine yanıt oranları alopesinin klinik tipleri açısından SALT skorundaki yüzde değişimlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Yanıt veren olguların üçünde aktivasyon ve üçünde nüks görüldü.

Bir olguda infuzyon sırasında tekrarlayan ve kendiliğinden gerileyen "flushing" ve bir başka olguda infuzyondan sonraki günlerde reaktif lenfadenopati görüldü, bunun dışında başka bir sistemik yan etki gözlenmedi. İzlem süresince klinik ve laboratuvar bulgularında anlamlı bir değişiklik olmadı.

Yanıt veren ancak aktivasyon ve nüks görülen 6 olgunun bu dönemlerde saç çekme testi pozitif. Saç kıllarının mikroskopik incelemesinde %60 oranında distrofik anagen (Şekil-8), %35 oranında telogen (Şekil-9) ve %5 oranında katagen kök (Şekil-10) olduğu görüldü.



Şekil-2a



Şekil-2b



Şekil-2c



Şekil-2d

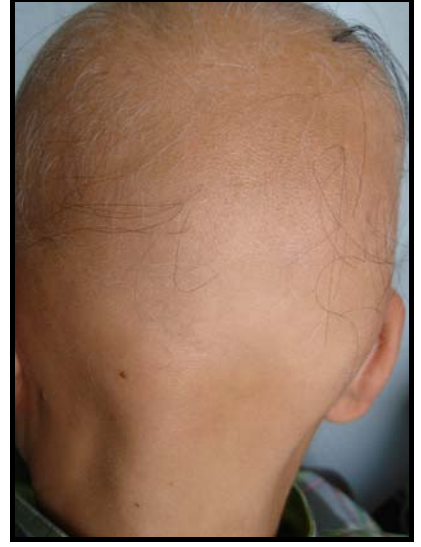


Şekil-2e

Şekil-2: Olgu 1'in vertekste artan saç çıkışının klinik görünümü (2a: Tedavi öncesi, 2b: 3.ay, 2c: 6.ay, 2d: 9.ay, 2e: 12.ay).



Şekil-3a



Şekil-3b



Şekil-3c



Şekil-3d

Şekil-3: Olgu 6'nın tedavinin 3. ayında klinik görünümü (3a:Verteks, 3b: Oksipital, 3c: Sol pariyetal, 3d: Sağ pariyetal).



Şekil-4a



Şekil-4b



Şekil-4c



Şekil-4d

Şekil-4: Olgu 6'nın **tedavinin 6. ayında** klinik görünümü (3a: Verteks, 3b: Oksipital, 3c: Sol pariyetal, 3d: Sağ pariyetal).



Şekil-5a



Şekil-5b



Şekil-5c



Şekil-5d

Şekil-5: Olgu 7'nin **tedavi öncesi** klinik görünümü (5a: Verteks, 5b: Oksipital, 5c: Sol pariyetal, 5d: Sağ pariyetal).



Şekil-6a



Şekil-6b



Şekil-6c



Şekil-6d

Şekil-6: Olgu 7'nin **tedavinin 6. ayında** klinik görünümü (6a: Verteks, 6b: Oksipital, 6c: Sol pariyetal, 6d: Sağ pariyetal).



Şekil-7a



Şekil-7b



Şekil-7c



Şekil-7d

Şekil-7: Olgu 7'nin tedavi sonrası (tedaviden 6 ay sonra) klinik görünümü. (7a: Verteks, 7b: Oksipital, 7c: Sol pariyetal, 7d: Sağ pariyetal).



Şekil-8: Bulbusu ve kılıfı olmayan, ince ve kırık uçlu “distrofik anagen kök”.



Şekil-9: Düzgün kenarlı, golf sopası benzeri bulbusu olan, pigmentsiz ve kılıfı kontrakte “telogen kök”.



Şekil-10: Kılıfı olan, pigmente fakat anagen kökten daha küçük “katagen kök”.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Alopesi Areatanın tedavisinde öteden beri kullanılan immüsupresif ajanlardan kortikosteroidler (KS); topikal, intralezyonel (İL) veya oral formda uygulanabilmektedir. Topikal ve İL tedavilere yanıtız ya da şiddetli olgularda oral tedavinin nüksleri önlemek için uzun süre kullanımlarının gerekmesi ve bunun getireceği yan etkiler (akne, obezite, HT, lens opasiteleri, adrenokortikotropik hormon rezervinde bozulma) gözönüne alınarak son yıllarda pulse tedaviler önerilmeye başlanmıştır. Alopesi areata hastalarında yüksek doz İV KS tedavisini ilk olarak 1975 yılında Burton ve Shucher (90) uygulamıştır. Literatürde o günden bugüne kadar AA'da İV pulse steroid tedavisi uygulamalarına ilişkin yapılmış olan sekiz prospektif ve bir retrospektif çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda değerlendirilen toplam hasta sayısı 357'dir ve genellikle saç kaybı %30'dan fazla olan ve hastalık süresi 12 ayı aşmayan hastalar seçilmiştir (106-108, 117-121). Alopesi areatada pulse KS uygulamalarının hangi hastalarda, hangi doz ve sürelerde verilmesi gerektiği konusu hala tartışmalıdır. Etkin minimal pulse metilprednizolon dozu belli değildir. Çalışmamızda İV pulse metilprednizolon tedavisi uyguladığımız için literatürdeki İV pulse metilprednizolon uygulama sonuçlarıyla karşılaştırma yaptık (Ek-3).

Yapılan bir çalışmada birkaç yıldır şiddetli AA'sı (AT) olan toplam 22 hastada tek doz (2 gr/gün) uygulanan pulse metilprednizolon tedavisiyle herhangi bir yan etki görülmemesine karşın sadece üç hastada (%14) tatminkar yanıt elde edildiği bildirilmiştir (90). Buradaki düşük yanıt oranı hastaların hepsinin AT tipinde olması ve pulse tedavinin tek doz uygulanması ile ilişkili olabilir. Ayrıca yanıt oranlarımızın benzerliğini bu çalışmada da hastalık süresi uzun olan olguların seçilmesine bağlamak mümkündür.

Friedli ve ark. (106) pulse metilprednizolon tedavisini bizim tedavi dozumuza göre daha düşük dozda (500 mg/gün) ve tek kür uygulamasına karşın universal kayıplarda ve ofiazik AA olgularında ilaçsız izleme ya da diğer tedavilere göre bir üstünlüğünün olmadığını bildirmiştir. En iyi yanıt oranlarının ise yamasal AA hastalarında olduğunu gözlemlemişlerdir.

Sırasıyla 1. 3. 6. ve 12. ayda yanıt oranları; hastaların %45'inde, %60'ında, %65'inde ve %60'ında %100 ya da %50-100 arasında bildirilmiştir. Buradaki yüksek yanıt oranlarının hastalık süresi 1 yıldan kısa olan olguların seçilmesi ile ilişki olabileceği düşünüldü.

Almanya'da bir grup araştırmacı çocuk ve erişkin hastaların tamamına 8 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon tedavisini, bizim protokolümüzle benzer sürelerde ve en az 3 kür olacak şekilde uygulamıştır. Yamasal AA olgularının %67'sinde %50 ve üzerinde yanıt elde edildiği bildirilmiştir. Alopesi totalis ve AU olgularında yanıt olmadığını ve ofiazisli sadece bir olguda yanıt olduğunu görmüşlerdir (107). Daha yüksek doz tedavi uygulanmasının (olguların tamamında 8 mg/kg/gün) ve ele alınan olgularda hastalığın ilk atağı olanların daha fazla sayıda olmasının yanıt oranını artırdığı düşünülebilir. Bizim tam yanıt elde ettiğimiz yamasal AA'lı ve AU'li olgularda hastalığın ilk atağı olması ve orta derecede yanıt elde edilen AA ve AT hastalarında ise ikinci atak olması bu düşünceyi desteklemektedir.

Assouly ve ark.'nın (117) 66 vakalık çalışmasında çocuk hastalara bizimle aynı dozda pulse metilprednizolon uygulanmıştır. Fakat bizim tedavi protokolümüzden farklı olarak yetişkinlere 500 mg/gün dozunda ve bütün hastalara toplam 3 ay boyunca tedavi verildiği görülmektedir. Hastaların 47'sinde yamasal tipte saç kaybı varken üçünde ofiazik ve 16'sında AT/AU tipinde kayıp olduğu ve sonuç olarak yamasal tipte AA'sı olanların %63.8'inde %80 ve üzerinde saç çıkışı sağlandığı bildirilmiştir. Bu çalışma da da olguların hastalık süresinin 12 aydan kısa olduğu dikkati çekmektedir (117). Bizim hastalarımızda daha yüksek doz ve uzun süre tedavi uygulanmasına rağmen olgularımızda hastalık süresinin daha uzun olmasının (131.1±119.3 ay) tedavinin etkinliğini azaltmış olabileceği düşünüldü.

Nakajima ve ark. (118) saç kaybı %50'den fazla olan toplam 101 hastadan hastalığın başlangıç süresi 6 aydan kısa olanlarda yanıt oranını %59.4, hastalığı 6 aydan uzun süre devam edenlerde ise %15.8 olarak bulmuştur. Saç kaybı % 50 ve daha az oranda olanlarda ise yanıt oranlarının %88'e ulaştığı bildirilmiştir. Bu çalışma 139 vakayla bu konuda literatürdeki

en geniş olgu serili prospektif çalışmadır. Tek kür tedaviye karşın bizden daha yüksek oranda başarı sağlanmasının, dirençli vakaların ve AT/AU olgularının çalışmaya dahil edilmemesine bağlı olabileceği düşünöldü. Bunun yanısıra olgularımızın %70'inde tedavi öncesi saç kaybı şiddetinin %50'den fazla olması ve hastalık süresi en az 6 ay olan olguların seçilmesiyle ilişkilendirildi.

Literatür verilerinden de anlaşıldığı üzere hastalığı uzun süren olgularda tedavinin etkinliği azalmaktadır. Fonksiyonel kıl foliküllerinin sayısı azaldığı ve skar gelişimi başladığı için daha erken dönemdeki hastaların seçimi başarı oranını arttıracaktır (20). Tedaviyle tam yanıt (%95'den fazla yeni saç çıkışı) elde ettiğimiz yamasal kaybı olan olgunun hastalığın ilk atağı olmasının yanısıra hastalık süresi en kısa olan olgu olması da bu görüşü kuvvetlendirmektedir

Yapılan retrospektif bir çalışmada ise orta derecede ya da şiddetli ve diğer tedavilere dirençli AA'sı olan 25 olguda 500 mg/gün, üç gün üst üste tek kür uygulanan İV pulse tedavi ile yamasal AA olgularının dördünde tedaviye tam yanıt, birinde %50 oranında yanıt, diğer beşinde minimal yanıt ya da yanıtızlık, AT/AU olgularından sadece birinde %50'den fazla yanıt sağlanırken ofiazik paternde iki hastada %50'den fazla yanıt sağlandığı bildirilmiştir (119).

Tsai ve ark. (120) saç kaybı %40'dan fazla olan AA'lı çocuk olgularda 5 mg/kg oral prednizolon, erişkinlerde 500 mg dozunda İV metilprednizolonu ayda bir kere, bizim protokolümüzle benzer şekilde toplam 6 ay boyunca uygulamıştır. Hastaların %64.7'sinde %75'den daha fazla oranda yeni saç çıkışı gözlemlemişlerdir.

Uygulanan tedavi sayısı açısından değerlendirildiğinde tek bir kür uygulama ile çoklu kürler arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark olmadığını düşünen otörler vardır (107). Tedavi sayısı ve dozları bizim tedavi protokolümüze göre daha düşük olan çalışmalarla karşılaştırıldığında yanıt oranımızın daha düşük olmasına dayanarak tedavi sayısını artırmanın etkinliği artırmadığı söylenebilir. Ancak henüz hasta sayımızın kesin bir bilgi vermek için yetersiz olduğu da düşünölebilir. Çalışmamızda 6 küre ve yüksek

doza rağmen yeterli yanıt elde edilememesi tedavi dozu ve süresinin hastaların özellikleri, önceki tedavilere yanıtızlık, alopesinin paterni, hastalığın süresi, SALT skoru ve negatif prognostik faktörlerin varlığı kadar fark yaratmadığını düşündürmektedir.

Steroid tedavisinin pulse şekilde kullanılmaya başlanmasındaki amaç hastalığın tekrarlama riskini azaltmak olsa da yüksek doz İV KS tedavisinin de uzun süre devam edilen oral tedaviyle benzer oranlarda nüks riskine sahip olduğu görülmüştür (106). Wolfensenberg (121) yamasal AA'lı bir hastada, Friedli (106) yamasal AA'lı dört hastada, ofiazik tip AA'lı bir hastada ve AT/AU'li iki hastada, Seiter (107) yamasal AA'lı beş hastada, ofiazik tipte bir hastada, Tsai (120) yamasal AA'lı iki hastada, AT/AU'li bir hastada, Assously (117) yamasal tipte bir hastada, AT/AU'li iki hastada ve Luggen (119) yamasal AA'lı bir hastada, ofiazik paternde bir hastada 1 yıl içinde nüks olduğunu gözlemlenmiştir. Nakajima ve ark. (118) ise nüks oranını %16.7 olarak bildirmiştir. Yamasal AA hastalarında %50 oranında nüks olduğunu bildiren bir başka çalışmada tedavi verildiği sırada hastalığın ilk ataklarında olan olguların daha düşük nüks riskine sahip olduğu görülmüştür (107). Çalışmaların çoğunda hastalık süresi daha uzun olan olgularda sık nüks olduğu görülmüştür. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tedaviye yanıt veren yamasal AA'lı iki olguda ve AT'li bir olguda olmak üzere %15 oranında nüks görüldü.

Yanıt veren ancak aktivasyon ya da nüks görülen olgularda yaptığımız saç çekme testi standardizasyonu zor olsa da yarı invazif ve kolay bir teknikte yapıldığından AA'yı diğer alopesi sebeplerinden ayırmada faydalı bir tekniktir. Alopesi areatada kıllar distrofik anagen ya da telogen iken telogen efluviumda sadece telogendir (14). Androjenetik alopeside ise çekme testi negatiftir. Trikotillomanide sadece kırık saçlar vardır. Choi ve Ihm (80) akut AA'sı olan onüç hastada %80 oranında distrofik anagen kök ve %20 oranında telogen kök olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda aktivasyon ya da nüks görülen altı olguda bu test pozitif saptandı ve literatürle uyumlu olarak incelenen saç köklerinin oranı; %60 distrofik anagen, %35 telogen ve % 5 katagen idi.

Nedeni kesin olarak açıklanamamakla birlikte devamlı verilen oral tedaviye göre pulse tedavi protokolünün daha az oranda yan etkiye yol açtığı ya da herhangi bir yan etkinin görülmediğini bildiren otörler de bulunmaktadır (119, 122). Literatürde en sık görüldüğü bildirilen yan etkiler; yorgunluk, başağrısı, çarpıntı, dispne, bulantı ya da ateş yüksekliği, uykusuzluk gibi geçici minör yan etkilerdir (106, 107, 118, 120). Ancak yine de İV yüksek doz steroid tedavisinin anafilaksi, şok ve kardiyak aritmi hatta ölüm riskinden dolayı hospitalizasyonu ve dikkatli izlemi gerekir. Asteni, başağrısı, miyalji, minör gastrik yakınmalar, hemorajik gastroduodenit, pnömoni gibi yan etkiler de bildirilmiştir (117). Kiesch ve ark. (122) yedi çocuk olgunun beşinde (%71) tam yanıt elde ettiklerini ve hiçbir yan etki görülmediğini bildirmiştir. Böylece çocuk yaş grubunda da etkili ve güvenilir olduğunu göstermişlerdir. Çalışma grubumuzdaki sekiz çocuk olguda yanıt oranımız düşük olmakla beraber biz de bu yaş grubunda herhangi bir yan etkiyle karşılaşmadık. Yüksek doz ve çoklu kür uyguladığımız tedavi protokolüne rağmen sadece iki erişkin hastada (%10) yan etki gördük. Bir hastada kür zamanı tekrarlayıp kendiliğinden gerileyen “flushing”, bir hastada yine kendiliğinden gerileyen reaktif lenfadenopati dışında herhangi bir sistemik yan etki gözlemlenemedi.

Alopesilerde hastalığın seyrini, hastalık şiddetini veya klinik cevabı öngören herhangi bir belirteç bulunmamaktadır. Yapılan birçok hayvan deneyinde kemokin aktivitelerinin nötralizasyonunun terapötik değer taşıdığı gösterilmiştir. Kemokin veya kemokin reseptörlerinin antagonistleri otoimmün, allerjik ve inflamatuvar olayların oluşumunu baskılamaktadır. Fonksiyonlarından ve eksprese edildikleri hücrelerden de yola çıkarak allerjik astımda, atopik dermatitte, otoimmün büllü hastalıklarda bu kemokinlerin düzeyleri araştırılmıştır (65-69). Alopesi aretanın patogenezinde kemokinlerin rolü olduğu bilinmesine rağmen burada bahsedilen kemokinlerle ilgili literatürde sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada hastalarının serumunda ve periferik mononükleer hücre kültürlerinde RANTES, MIG, IL-8 ve eotaksin konsantrasyonları “sitometrik bead array” yöntemiyle ölçülerek hastalığın tipi, süresi ve lezyonların boyutuyla ilişkisi araştırılmıştır. Normal kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında bu dört kemokinin serum ve hücre

kültürü konsantrasyonlarının AA hastalarında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Üstelik RANTES ve MIG düzeylerinin hastalık aktivasyonu ile ilişki olduğu da gösterilmiştir (64).

Alopesi areatalı hastalarda klinik semptomlarla serum RANTES, MIG, IL-17, IL-8 ve eotaksin konsantrasyonlarının ilişkisi incelendiğinde daha önce yapılan çalışmanın sonuçlarının aksine biz istatistiksel bir anlamlılık bulamadık ($p>0,05$). Analiz edilen kemokinlerden eozinofil için daha özgün kemotaksis sağlayan bir sitokin olan eotaksinle tedavi öncesi hastalık şiddeti arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bulunan ters ilişkinin alopesik alanda eozinofil infiltrasyonuna bağlı olarak eotaksin dokuya göçüne bağlı olabileceğini düşündük. Diğer kemokin düzeyleriyle hastalık seyri veya tedaviye yanıt arasında istatistiksel bir anlamlılık bulamadık ($p>0,05$). Aynı zamanda AA tipi ile kemokin düzeyleri arasında ve tedaviye yanıt arasında da istatistiksel bir ilişki yoktu ($p>0,05$).

Kuwano ve ark.'nın (64) çalışmasında alopesik alanlar genişledikçe serum RANTES ve MIG seviyelerinde artma, yamalar kapandıkça azalma gösterilmiştir. IL-8 ile lezyonların yaygınlığı arasında ise zayıf bir ilişki bulunmuştur. Ancak bu çalışmada herhangi bir tedavi ile bu kemokinlerin bir ilişkisi araştırılmamıştır. Çalışmamızda üç olguda aktivasyon ve üç olguda nöks gördük. Toplam bu altı olgunun beşinde MIG, IL-17 ve IL-8, düzeylerinde ve birinde sadece MIG ve IL-17 düzeylerinde aktivasyon ve nöks döneminde alınan serum örneklerinde artış olduğunu tespit ettik. Sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmamasının hasta sayımızın azlığına bağlı olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızın sınırlamaları olarak diğer tedavi yöntemlerine cevapsız olguların seçilmesi, alopesik dokuda bu kemokinlerin bakılamaması, SALT skorun aktivasyonu değil hastalık şiddetini gösteren bir ölçek olması ve vellus tüylenmelerin hesaba katılmaması gibi etkenler sayılabilir.

Sonuç olarak diğer immünsupresif tedavilere yanıtız ve %30'dan fazla saç kaybı olan, uzun süreden beri alopesisi devam eden çocuk ve erişkin AA hastalarında İV pulse metilprednizolon tedavisinin dar yan etki profili ile güvenilir olduğunu, buna rağmen dirençli olgularda etkinliğinin de sınırlı

olduğunu gördük. Klinik seyir ve tedaviye yanıt ile analiz edilen kemokinler arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmamakla birlikte tedavi öncesi hastalık Şiddeti ile serum eotaksin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki bulunması, aktivasyon ve nüks gelişen olgularda ise tespit edilen pozitif ilişki nedeniyle bu konunun daha geniş olgu serili çalışmalarla araŐtırılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Mitchell AJ, Balle MR. Alopecia areata. *Dermatol Clin* 1987;5:553-62.
2. Odom RB, James WD, Berger TG. Diseases of the skin appandages. In: Andrew's diseases of the skin, 9th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. 943-90.
3. Sharma VK, Dawn G, Kuman B. Profile of alopecia areata in northern India. *Int J Dermatol* 1996;35:22-7.
4. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata: an evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol* 1963;88:106-13.
5. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJIII. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995;70:628-33.
6. Tan E, Tay YK, Goh Ch-L, Chin Giam Y. The pattern of alopecia areata in Singapore—a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 2002;41:748-53.
7. Tan E, Tay YK, Giam YC. A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. *Pediatr Dermatol* 2002;19:298-301.
8. Camacho F. Alopecia areata: Clinical features. *Dermatopathology*. In: Camacho F, Montagna W (eds). *Trichology: Diseases of the pilosebaceous follicle*. Madrid: Aula Medica Group;1992.417-10.
9. Muralidhar S, Sharma VK, Kaur S. Ophiasis inversus: a rare pattern of alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 1998;15:326-7.
10. Olsen E, Hordinsky MK, McDonald-Hull S, et al. Alopecia areata investigational assesment guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:242-6.
11. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and treatment. *Int J Dermatol* 1999;38:19-24.
12. Aktaş E, Akyol D. Alopesi areatada tedavi yaklaşımları. *TÜRKDERM* 2005;39:20-7.
13. Lew BL, Shin MK, Sim WY. Acute diffuse and total alopecia: a new subtype of alopecia areata with a favorable prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:85-93.
14. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:549-66.
15. Sachdeva S, Prasher P. Madarosis: a dermatological marker. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:74-6.
16. Grandhe NP, Kanwar AJ. Alopecia areata of eyelashes: a subset of alopecia areata. *Dermatol Online J* 2004;15:13.
17. Wasserman D, Sanchez. Alopecia Areata. *Int J Dermatol* 2007;46:121-31.
18. Hordinsky M. Clinical presentations of alopecia areata. *Dermatol Ther* 2001;14:291-6.
19. Hair disorders. In: Moschella SL, Hurley HJ. *Dermatology*. 3th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1992. 1545-6.

20. Friedmann PS. Alopecia areata and auto-immunity. *Br J Dermatol* 1981;105:153-7.
21. Fiedler VC. Alopecia Areata: a review of therapy, efficacy, safety and mechanism. *Arch Dermatol* 1992;128:1519-29.
22. Prica V. Alopecia areata: clinical aspects. *J Invest Dermatol* 1991;96:68.
23. Bowen J. Two epidemics of alopecia areata in an asylum for girls. *J Cutan General Uri Dis* 1899;17:399-404.
24. Colcott Fox T. On a small epidemic of alopecia areata. *Br J Dermatol* 1913; 25: 51-56.
25. Davis H. Epidemic alopecia area. *Br J Dermatol* 1914;26:204-10.
26. Crocker RH. *Diseases of the skin*. London: Lewis Ltd; 1903.
27. Sabouraud R. Sur les origines de la pelade. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* 1896;3: 253-277.
28. Ormsby OS, Montgomery H. *Diseases of the skin*, 7th edition. London: Henry Kimpton; 1948. 1365-1375
29. Ikeda T. Produced alopecia areata based on the focal infection theory and mental motive theory. *Dermatologica* 1967;134:1-11.
30. Sabouraud R. Nouvelles recherches sur l'etiologie de la pelade (pelade et menopause). *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* 1913;5: 88-97.
31. Adamson HG. *Goulstonian lectures on modern views upon the significance of skin eruptions*. London:John Bale, Sons and Danielsson Ltd; 1912.
32. Alexis AF, Dudda-Subramanya R, Sinha AA. Alopecia areata: autoimmune basis of hair loss. *Eur J Dermatol* 2004;14:364-70.
33. Stankler L. Synchronous alopecia areata in two siblings: a possible viral aetiology. *Lancet* 1979;1:1303-4.
34. Tosti A, La Placa M, Placucci F. No correlation between CMV and alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 1996;107:443.
35. Shellow WV, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol* 1992;31:186-9.
36. Colombo BW, Price VH, Khoury EL. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:757-64.
37. Hordinsky MK. Alopecias. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. St Louis: Mosby; 2003. 1033-50.
38. Welsh EA, Clark HH, Zane S. Human leukocyte antigen-DQB01*03 alleles are significantly associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994;103:758-63.
39. Colombe BW, Price VH, Khoury EL. Class II alleles in long standing alopecia totalis/alopecia universalis and longstanding patchy alopecia areata differentiate these two clinical groups. *J Invest Dermatol* 1995;104:45-65.
40. Mikesell JF, Bergfeld WF, Braun WE. HLA-DR antigens in alopecia areata. Preliminary report. *Cleve Clin Q* 1986;53:189-91.

41. Utaş S, Patiroğlu T, Özcan H. Alopesi areatalı hastalarda HLA class I ve class II antijenleri. *TÜRKDERM* 1997; 31: 120-123.
42. Kavak A, Baykal C, Ozarmagan G, Akar U. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2000;39: 589-592.
43. Paul FP, Hoffmann R, Levin E, Sundberg JP, McElwee KJ. Current and potential agents for the treatment of alopecia areata. *Current Pharmaceutical Design* 2001;7:213-30.
44. Nunzi E, Hamerlinck F, Cormane RH. Immunopathological studies on alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1980;269:1-11.
45. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9:73-8.
46. Tobin DJ. Characterization of hair follicle antigens targeted by the anti hair follicle immune response. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003;8;176-81.
47. Yano S, Ihn H, Nakamura K. Antinuclear and antithyroid antibodies in 68 Japanese patients with alopecia areata. *Dermatology* 1999;199:191.
48. Cunliffe WJ, Hall R, Newell DJ. Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 1968;80:135-9.
49. Suzuki S, Shimoda M, Kawamura M, Myasthenia gravis accompanied by alopecia areata: clinical and immunogenetic aspects. *Eur J Neurol* 2005;12:566-70.
50. Zafad S, Madani A, Harif M, Quessar A, Benchekroun S. Pernicious anemia associated with autoimmune hemolytic anemia and alopecia areata. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:1017-8.
51. Werth WP, White WI, Sanchez MR. Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1992;128:368-71.
52. Corazza GR, Andreani MI, Venturo N. Report of a new association. *Gastroenterology* 1995;109:1333-7.
53. Flagothier C, Quatresooz P, Bourguignon R, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Cutaneous stigmata of diabetes mellitus. *Rev Med Liege* 2005;60:553-9.
54. Hedstrand H, Perheentupa J, Ekwall O. Antibodies against hair follicles are associated with alopecia totalis in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Invest Dermatol* 1999;113:1054-8.
55. Friedmann PS. Alopecia areata autoimmunity. *Br J Dermatol* 1981;105:153-7.
56. Dawber RPR, Berker de D. Disorders of hair. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (eds). *Textbook of dermatology*. 6th edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1998. 2869-973.
57. Lavker RM, Bertoline AP, Freedberg IM, Sun TT. Biology of hair follicles. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds). *Dermatology in general medicine*. 5th edition. Newyork: Mc Graw-Hill; 1999. 230-8.
58. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Diseases of hair*. Dermatology. 2nd edition. Berlin: Springer-Verlag; 2000. 1100-34.

59. Önder M, Özsoy E. Alopesi areata. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B (editörler). *Pediyatrik dermatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. 501-8.
60. James WD, Berger TG, Elston DM. Diseases of the skin appendages. *Andrews' diseases of the skin clinical dermatology*. 9th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000.749-52.
61. Kalish RS, Gilhar A. Alopecia areata autoimmunity-the evidence is compelling. *J investig Dermatol Symp Proc* 2003;8:164-7.
62. Kalish RS, Gilhar A. The immunology of alopecia areata and potential application to novel therapies. *Dermatologic Therapy* 2001; 322-328.
63. Hoffmann R. The potential role of cytokines and T cells in alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 235-238.
64. Kuwano Y, Fujimoto M, Watanabe R, et al. Serum chemokine profiles in patients with alopecia areata. *Br J Dermatol* 2007;157:466-73.
65. Çağlar M, Kansu E. Kemokinler, kemokin reseptörleri ve inflamasyon. *ANKEM Derg* 2004; 18:164-168.
66. Kaplan AP, Chemokines, chemokine receptors and allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124:423-31.
67. Moser B, Loetscher M, Piali L, Loetscher P. Lymphocyte responses to chemokines. *Int Rev Immunol* 1998;16:323-44.
68. Graziano FM, MD, Cytokines, Chemokines, RANTES and Eotaxin. *Allergy and Asthma Proc* 1999;20:141-6.
69. Kaburagi Y, Shimada Y, Nagaoka T, et al. Enhanced production of CC-chemokines (RANTES, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β and eotaxin) in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 2001;293:350-5.
70. Fouser LA, Wright JF, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity. *Immunol Rev* 2008;226:87-102.
71. Penders AJ. Alopecia areata and atopy. *Dermatologica* 1968;136:395-99.
72. Peytavi UB, Orfanos CE. Microscopy of the Hair: The Trichogram. In: Serup J, Jemec GBE, Grove GL (eds). *Handbook of Non-Invasive Methods and the Skin*. 2nd edition. 2006. 875-80.
73. Choi HJ, Ihm CW. Acute alopecia totalis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2006;15:27-34.
74. Berker D, Baran D, RPR. *Handbook of diseases of the nails and their management*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2004.
75. Tosti, Fanti PA, Morelli R, Bardazzi F. Trachyonychia associated with alopecia areata: a clinical and pathological study. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:266-70.
76. Gandhi V, Baruah MC, Bhattacharaya SN. Nail changes in alopecia areata: incidence and pattern. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:114-5.
77. Orecchia G, Dauville H, Marelli MA. Nail changes and alopecia areata. *Ital Gen Rev Dermatol* 1988;25:179-84.

78. Olsen EA. Hair, in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. In:Freedberg IM, New York: McGraw –Hill; 2003. 641-3.
79. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:240-1
80. Tosti A, Morelli R, Bardazzi F, Pelusa Am. Prevalence of nail abnormalities in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 1994;11:112-5.
81. Zak-Prelich M, Broniarczyk-Dyla G. Dystrophic nail changes in alopecia areata. *Przegl Dermatol* 1993;80:240-4.
82. Kuwano Y, Fujimoto M, Watanabe R, et al. Serum anti-Fc gamma receptor autoantibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 2007;298:493-8.
83. Restrepo R, Mckee Ph, Calonje E. Diseases of the hair. In:Mckee Ph, Calonje E, Granter SR, eds. *Pathology of the skin with clinical correlations*. 3th edition. Philadelphia:Elsheveir Mosby; 2003.
84. Elston DM, McCollough ML, Bergfeld WF, Liranzo MO, Heibel M. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 7: 101-106.
85. Bolduc C, Shapiro J. The treatment of alopecia areata. *Dermatol Therapy* 2001;14:306-16.
86. Oztürk H, Başak YP. Alopesi areata tedavisinde yenilikler. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002;22:94-100.
87. Aktaş E, Aykol D. Alopesi areatada tedavi yaklaşımları. *TÜRKDERM* 2005;39:20-7.
88. Arca E, Kurumlu Z. Alopesi areatada tedavi. *Dermatose* 2003;3:151-8.
89. Dillaha CJ, Rothman S. Therapeutic experiments in alopecia areata with orally administered cortisone. *JAMA* 1952;150:546-50.
90. Burton JL, Shuster S. Large doses of glucocorticoid in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1975;55:493-6.
91. Fisher DA. Systemic steroids for treatment alopecia areata. *Arch Dermatol* 1977;113:1731-2.
92. Kern F, Hoffmann WH, Hambrick GW, Blizzard RM. Alopecia areata. Immunologic studies and treatment with prednisone. *Arch Dermatol* 1973;107:407-12.
93. Michalowski R, Kuczynska L. Long-term intramuscular triamcinolone-acetonide therapy in alopecia areata totalis and universalis. *Arch Dermatol Res* 1978;261:73-6.
94. Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without %2 topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992;128:1467-73.
95. Unger WP, Schemmer RJ. Corticosteroids in the treatment of alopecia totalis: systemic effects. *Arch Dermatol* 1978;114:1486-90.
96. Winter RJ, Kern F, Blizzard RM. Prednisone therapy for alopecia areata: A follow-up report. *Arch Dermatol*1976;112:1549-52.
97. Yanagisawa T, Sucishi M, Nawata Y. Methylprednisolone pulse therapy in dermatomyositis. *Dermatologica* 1983;167:47-51.

98. Johnson RB, Lazarus GS. Pulse therapy. Therapeutic efficacy in the treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1982;118:76-84.
99. Siegel J, Eaglstein WH. High dose methyprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1984;120:1157-65.
100. PasriCha JS, Thanzama J, Khan UK. Intermittent high-dose-dexamethasone-cyclophosphamide therapy for pemphigus. *Br J Dermatol* 1988;119:73-7.
101. Walker SA, Rothman S. Alopecia areata: a statistical study and consideration of endocrine influences. *J Invest Dermatol* 1995;14:403-13.
102. Gip L, Lodin A, Mollin L. Alopecia areata. A follow-up investigation outpatient material. *Acta Derm Venereol* 1969; 49:180-8.
103. Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica* 1965;131:421-45.
104. Ebling FJG, Dawber RPR, Wojnarowska FT. Disorders of hair. In: Rook A, Wilkinson D, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL (eds). *Textbook of Dermatology*. 6th edition. Oxford: Blackwell Scientific pub; 1998. 2869-73.
105. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:287-90.
106. Friedli A, Labathe MP, Engelhart E, et al. Pulse methyl prednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 597-602.
107. Seiter S, Uguel S, Tilgen W, Reinhold U. High-dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata. *Dermatology* 2001;202:230-4.
108. Sharma VK. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. *Int J Dermatol* 1996;35:133-6.
109. Schmitt CL. Trauma as a factor in the production of alopecia universalis: preliminary report. *Pa Med J* 1953 ;56:975-6.
110. Madani S, Shapiro L. The scalp biopsy: making it more efficient. *Dermatol Surg* 1999;25:537-8.
111. Weise K, Kretzschmar L, Jonh SM, Hamm H. Topical immunotherapy in alopecia areata: anamnestic and clinical criteria of prognostic significance. *Dermatology* 1996;192:129-33.
112. Van der Steen PHM, van Baar HMU, Happle R. Prognostic factors in the treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:227-30.
113. Tosti A, Bellavista S, Jorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:438-41.
114. De Waard-Van Der Sek FB, Orange AP, De Raeymacker DM. Juvenile versus maturity-onset alopecia areata: a comparative retrospective clinical study. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:429-36.
115. Agarwal A, Nath J, Barua KN. Twice weekly 5 mg betamethasone oral pulse therapy in the treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1375-6.

116. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al. National Alopecia Areata Foundation. Alopecia areata investigational assessment guidelines-- Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:440-7.
117. Assouly P, Reygagne P, Jouanique C, et al. Intravenous pulse methylprednisolone therapy fo severe alopecia areata: an open study of 66 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:326-30.
118. Nakajima T, Inui S, Itami S. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: study of 139 patients. *Dermatology* 2007;215:320-4.
119. Luggen P, Hunziker T. High-dose intravenous corticosteroid pulse therapy in alopecia areata: own experience compared with the literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:375-8.
120. Tsai YM, Chen W, Hsu ML, Lin TK, High-dose steroid pulse for the treatment of severe alopeci areata. *J Formos Med Assoc* 2002; 101: 223-6.
121. Perriard-Wolfensberger J, Pasche-KooF, Mainetti C, et al. nPulse of methylprednisolone in alopecia areata. *Dermatology* 1993;187:282-5.
122. Kiesch N, Stene JJ, Goens J, Vanhooetghem O, Song M. Pulsed steroid therapy for children's alopecia areata? *Dermatology* 1997;194:395-7.

EKLER

EK-1

Tablo -1: Hastaların klinik ve demografik özellikleri.

Olgu No	Cins/Yaş	Alopesi Tipi	Hastalık Süresi (ay)	İlk Atak Yaşı (yıl)	Atak Sayısı	Son Atak Süresi (ay)	Eşlik Eden Hastalık	Tırnak Tutulumu*
1	E/25	YAA	6	25	1	6	-	+
2	E/14	YAA	132	3	3	12	Down Sendromu	+
3	E/24	YAA	228	5	5	15	Atopik Dermatit	+
4	E/10	YAA	36	7	2	24	-	+
5	K/18	YAA	72	12	3	17	-	+
6	E/13	AT	96	5	3	24	Vitiligo	+
7	E/15	AU	24	13	1	20	Haşimato Tiroiditi	-
8	K/23	AT	72	17	8	12	Turner Sendromu	+
9	K/17	AT	144	5	3	60	-	-
10	E/21	AU	24	19	2	24	-	+
11	K/12	YAA	96	4	1	16	-	-
12	K/41	AU	36	38	1	36	Haşimato Tiroiditi	+
13	E/6	YAA	24	4	2	18	-	+
14	E/7	AT	48	3	2	10	-	+
15	E/32	AU	324	5	5	28	-	+
16	K/19	AT	108	10	3	12	-	-
17	E/33	AU	324	6	2	12	-	-
18	E/43	YAA	432	7	2	60	-	-
19	E/19	YAA	168	5	3	60	-	-
20	K/33	YAA	228	14	3	14	-	-

E:Erkek, K:Kadın, YAA:Yamasal alopesi areata, AT: Alopesi totalis, AU: Alopesi universalis

* (+) var, (-) yok

EK-2

Tablo-2: Hastaların aylara göre saç kaybı yüzdesi (SALT skoru).

Olgu No	Başlangıç (%)	3. ay (%)	6.ay (%)	9.ay (%)	12.ay (%)
1	95	44.3	40.4	6	4.2
2	27.7	28.6	30.6	37.8	46.3
3	26	51.9	83.3	85	74.8
4	36,4	54,8	54,8	50	54,6
5	34.6	34.6	48.4	44	58.8
5	84.3	84.5	80	84.5	80
6	95	90	50,2	50,2	50
7	100	100	93.8	2	0
8	81,5	75,7	73,3	80,6	90
9	95	87	83,2	66	100
10	100	100	100	100	100
11	84,5	75	88	84,5	84,5
12	100	100	100	100	100
13	30	30	30	30	30
14	95,1	92,2	92,2	40,3	40,3
15	100	100	100	100	100
16	95	95	95	95	95
17	100	100	100	100	100
18	34,4	30,4	44,8	34,4	46,6
19	95	95	95	95	95
20	84,5	75	88	84,5	84,5

Ek – 3

Tablo-3: Sonuçlarımızın literatür verileriyle karşılaştırılması.

Araştırmacı	Klinik Tip (Hasta Sayısı)	Tedavi Protokolü	Yanıt Oranları	Relaps Olan Hasta Sayısı (Hastalık tipi)	Yan etki
Burton ⁹⁰	AT/AU (22)	2 gr/tek doz	Sadece üç olguda (%14) tatminkar yanıt	-	-
Friedli ¹⁰⁶	YAA (20) Ofiazik (10) AT/AU (15)	8 mg/kg/g,3 gün üst üste, ayda 1 kez, tek kür, relaps olan 6 hastaya 2. kür (ortalama 7 ay sonra)	YAA:10 olguda tam yanıt, ofiazik:1 olguda >%50 yanıt, diğerlerinde yanıt Ø , AT/AU: 4 olguda tam yanıt, diğerlerinde yanıt Ø	4 (YAA) 1 (ofiazik) 2 AT/AU	Bulantı, başağrısı, çarpıntı, yorgunluk, dispne
Seiter ¹⁰⁷	YAA (18) Ofiazik (3) AT/AU (9)	250 mg/g veya 8 mg/kg/g, 3 gün üst üste, ayda bir kez, toplam 3 ay	YAA:10 olguda tam yanıt, 3 olguda >%50 yanıt, 2 olguda <%50 yanıt, diğerlerinde yanıt Ø, ofiazik: 1 olguda <%50, 2 olguda yanıt Ø AT/AU: Yanıt Ø	5 (YAA) 1(ofiazik)	Baş ağrısı, bulantı yorgunluk, çarpıntı
Assouly ¹¹⁷	YAA (47) Ofiazik (3) AT/AU(16)	500 mg/g veya 5 mg/kg, 3 gün, ayda 1 kez, toplam 3 ay	YAA:12 olguda tam yanıt,18 olguda >%50 yanıt, 4 olguda <%50 yanıt, 13 olguda yanıt Ø, ofiazik: Yanıt Ø, AT/AU: 2 olguda tam yanıt, 4 olguda >%50 yanıt, 1 olguda <%50, 9 olguda yanıt Ø	1 (YAA) 2 (AT/AU)	Asteni, uykusuzluk, başağrısı, miyalji, pnömoni, hemorajik gastroduodenit
Nakajima ¹¹⁸	YAA (139)	500 mg/g,3 gün üst üste, tek kür	Hastalık süresi <6 ay olgularda % 59.4 tam yanıt, > 6 ay olanlarda %15.8 tam yanıt	11 (YAA)	Baş ağrısı, çarpıntı, subfebril ateş, uykusuzluk
Luggen ¹¹⁹ (R)	YAA (10) Ofiazik (9) AT/AU (6)	500 mg/g, 3 gün üst üste, tek kür	YAA: 4 olguda tam yanıt, 1 olguda %50 yanıt, 5 olguda yanıt Ø AT/AU: 1 olguda >%50, ofiazik: 3 olguda tam yanıt, 2 olguda >%50 yanıt	1 (YAA) 1 (ofiazik)	-

YAA:Yamasal alopesi areata, AT:Alopesi totalis, AU: Alopesi universalis

Ek – 3 devamı

Araştırmacı	Klinik Tip (Hasta Sayısı)	Tedavi Protokolü	Yanıt Oranları	Relaps Olan Hasta Sayısı (Hastalık tipi)	Yan etki
Tsai ¹²⁰	YAA (10) AT/AU (4)	5-10 mg/kg, ayda 1 kez, toplam 6 ay	YAA: 8 olguda tam yanıt, 2 olguda <%50 yanıt AT/AU: 2 olguda tam yanıt, 2 olguda yanıt Ø	2 (YAA) 1 (AT/AU)	Başağrısı, çarpıntı, yorgunluk
Perriard- Wolfensberger ¹²¹	YAA (6) Ofiazik (2) AT/AU (1)	250 mg, günde iki kez, 3 gün üst üste	YAA: 3 olguda tam yanıt, 2 olguda >%50, 1 olguda yanıt Ø, ofiazik : 2 olguda <%50 AT/AU:1 olguda >%50	1 (YAA)	Başağrısı, asteni, uykusuzluk
Kiesch ¹²²	YAA (3) Ofiazik (3) AT/AU (1)	5 mg/kg, günde iki kez, 3 gün üst üste, tek kür	YAA ve ofiazik:5 olguda tam yanıt, AT/AU: yanıt Ø	-	-
Çalışmamız	YAA (10) AT (5) AU (5)	5-8 mg/kg/g,3 gün üst üste, ayda 1kere, toplam 6 ay	YAA: 2 olguda 6.ayda orta derecede yanıt, 9.ayda tam yanıt, diğerlerinde yanıt Ø AT: 2 olguda 9.ayda orta derecede yanıt, diğerlerinde yanıt Ø, AU:1 olguda 9.ayda tam yanıt, 4 olguda yanıt Ø	2 (YAA) 1 (AT)	Flushing, reaktif LAP

YAA:Yamasal alopesi Areata, AT:Alopesi totalis, AU: Alopesi universalis

TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimim boyunca yetiŐmemde emeği olan, daima yakın desteğini gördüğüm sayın hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Emel Bülbül Başkan'a; bilgi ve tecrübelerinden daima faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu'na; mesleki eğitimimde büyük katkıları bulunan ve eğitimim boyunca bana her zaman destek olan sayın hocam Prof. Dr. Őükran Tunalı'ya; tecrübelerini her zaman bizimle paylaşan rahmetli hocam Prof. Dr. Necdet Tokgöz'e; çalışmalarımnda ve eğitimimde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Kenan Aydoğan'a; tezimin hazırlanmasında ilgilerini ve emeğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Barbaros Oral'a ve sayın Doç. Dr. Ferah Budak'a; birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve bütün Dermatoloji Anabilim Dalı çalışanlarına; tezim için gereken maddi desteği sağlayan Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Ayrıca beni yetiŐtirip bugünlere getiren sevgili aileme ve bana her zaman destek olan değerli eŐim Dr. Çınar Öztürk'e teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

27.12.1980'de İstanbul'da doğdum. İlkokulu İstanbul 50.Yıl Güzelyalı İlkokulu'nda; orta öğrenimimi Bursa Ticaret ve Sanayi Odası Ortaokulu'nda ve lise öğrenimimi Bursa Cumhuriyet Lisesi'nde tamamladım. 1997 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2003 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Haziran 2004'te Uludağ Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.