

Alopesi Areatada Tedavi Yaklaşımları

Ekrem Aktaş, Deniz Aykol

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Alopesi areata (AA) tedavisi planlanırken, tutulan bölgenin alanı ve hastanın yaşı başta olmak üzere hastanın cinsiyeti, hastalık süresi, tutulan bölgenin özellikleri ve gebelik gözönünde bulundurulmalıdır. Biz bu makalede, yerli ve yabancı literatürleri gözden geçirecek, AA tedavisindeki genel yaklaşımları ve yeni tedavi şekillerini, aşağıdaki sınıflandırma kapsamında hazırladık;

A-Güncel tedaviler ve yenilikler; Kortikosteroidler, minoksidil, antralin, immunmodulatorler, fotokemoterapi, diğer tedaviler; siklosporin, sulfosalazin, interferon, takrolimus, nikel ve izoprinozin, , dapson, imiquimod, talidomid, aromaterapi, kriyoterapi, akupunktur, timektomi, selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI), nonfarmakolojik metodlar, psikiyatrik tedavi yaklaşımları ve hasta eğitimi .

B-Saç Gelişimindeki Yeni Araştırmalar; Kıl follikül kültür sistemleri ve saçlı deri implantasyonları
C-Gen Tedavisi Çalışmaları

Anahtar Kelimeler: Alopesi areata, tedavi

Aktaş E, Aykol D. Alopesi areatada tedavi yaklaşımları. TÜRKDERM 2004; 39: 20-27.

Summary

While the treatment of alopecia areata (AA) is being planned, many factors, such as especially the size of the lesion, age of the patient and the gender, the duration of the disease, the characteristics of the lesion and the possibility of pregnancy, should be taken into consideration. By investigating both Turkish and foreign literature on the treatment of AA, we classified general approaches and new treatment methods in this field as follows;

A-Conservative and new treatment methods; Corticosteroids, minoxidil, anthralin, immunomodulators, phototherapy, others; cyclosporine, sulfosalazin, interferon, tacrolimus, nickel and izoprinozine, dapson, imiquimod, thalidomid, aromatherapy, cryotherapy, acupuncture, timektomy, selektive serotonin reuptake inhibitors (SSRI), nonpharmacologic methods, psychiatric treatment approaches and patient education.

B-Recent investigating on hair regrowth; Hair follicles culture systems and scalp implantations
C-Genetic treatments

Key Words: Alopecia areata, treatment

Aktaş E, Aykol D. Approaches in the treatment of alopecia areata. TÜRKDERM 2004; 39: 20-27.

Alopesi areata (AA), lokalize saç, sakal, bıyık, kaş, kirpik ve bazen de göğüste, sırtta ve ekstremitelerde nonkatrisyel kıl dökülmeleri ile karakterize bir hastalıktır. Etyopatogenezi halen tam olarak bilinmemekle beraber, genetik yatkınlık, immünolojik faktörler (humoral immünite, hücrel immünite, sitokinler), melanosit anormallikleri, keratinosit dejenerasyonu, nörolojik faktörler, enfeksiyonlar ve varolan bu faktörleri tetiklediği düşünülen emosyonel stres üzerinde durulmaktadır¹. Farklı şekillerde görülebilen bu dökülmelere genellikle tırnak bozuklukları da eşlik etmektedir. Saç ve kıl

dökülmeleri klinik olarak şekil ve tutulan bölgelere göre tanımlanmaktadır;

- Yamasal AA; oval veya dairesel dökülme,
- Retiküler AA; ağ biçiminde dökülme,
- Ofiasis; parietal-temporal-okspital bölgelerde dökülme,
- Ofiasis inversus (sisaifo); parietal bölgelerdeki dökülme,
- Diffüz Alopesi; saçlı deride diffüz olarak kıl yoğunluğunda azalma,
- Madarosis; kaş ve kirpiklerin birlikte dökülmesi

Alındığı Tarih: 30.10.2003 **Kabul Tarihi:** 27.01.2004

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Ekrem Aktaş, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 38039 Kayseri
Tel: 0352 437 76 15 / 21, 0352 437 49 37 / 21352, Faks: 0 352 437 76 15 / 15, e-posta: eaktas@erciyes.edu.tr

- g) Alopesi totalis; tüm saçlı deri, sakal, bıyık, kaş ve kirpik dökülmeleri,
h) Alopesi universalis; bütün saç ve vücut kıllarındaki (aksilla ve pubis de dahil) dökülmeleri tanımlar².

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

Çoğu otörler genel olarak, saç tutulması şiddeti ve hasta yaşını göz önünde tutarak tedavi planını şu şekilde önermektedirler:

I-On yaş altındaki hastalar

% 5 minoksidil solusyonun tek başına kullanımı yada topikal orta potent kortikosteroidlerle veya antralinle kombinasyonu.

II-On yaş üzerindeki hastalar

a) Saçlı deri tutulumu % 50'den az olanlar; ilk yaklaşım, kendi haline bırakma veya intralezyonel kortikosteroid uygulanması. İntralezyonel steroide 3-4 ay içerisinde yanıt alınamazsa, ilave olarak % 5 minoksidil solusyon ve klobetazol propionat gibi potent kortikosteroid losyon ve kremlerle 3'lü kombinasyon tedavisi. Bu kombinasyona cevap alınmazsa kısa süreli antralin krem ve % 5 minoksidil solusyon kombinasyonu.

b) Saçlı deri tutulumu % 50'den fazla olanlar; Difensiklopropenon (DPCP) ile immunoterapi uygulanması. Saç gelişimi 24 hafta içinde olmazsa DPCP'nin kesilmesi. % 5 minoksidil solusyonun, potent topikal kortikosteroidlerle veya antralinle kombinasyonu. Yine yanıt alınmayan olgularda, sistemik steroidlerin verilmesi. Son aşamada sistemik PUVA ve PUVA ile kombinasyon tedavileri^{2,3}.

Biz, yerli ve yabancı literatürleri gözden geçirerek, AA'nın tedavisindeki genel yaklaşımları dikkate alarak, yeni tedavi şekillerini de içeren aşağıdaki sınıflandırma kapsamında hazırlamaya çalıştık (Tablo I):

- A-Güncel tedaviler ve yenilikler
B-Saç gelişimi ile ilgili yeni araştırmalar
C-Gen tedavisi çalışmaları

A-Güncel Tedaviler ve Yenilikler

1-Kortikosteroidler

Tüm uygulama şekillerinde etkileri genel olarak immunsupresyondur.

a) İntralezyonel kortikosteroid uygulaması: Saçlı deri tutulumu % 50'den az olan, genç hastalarda ilk tercihlerdendir. Triamsinolon asetonid, saçlı deride 5-10 mg/ml (maksimum 3ml/ gün), kaş ve sakalda 2,5 mg/ml konsantrasyonda, 1 cm aralarla, ince kanallı bir enjektör ile 0,1ml miktarda intradermal ola-

Tablo I: Alopesi areatada tedavi yaklaşımları

<p>A- GÜNCEL TEDAVİLER VE YENİLİKLER;</p> <p>1- Kortikosteroidler; a)İntralezyonel b)Topikal c)Sistemik</p> <p>2- Minoksidil</p> <p>3- Antralin (Ditranel)</p> <p>4- İmmunmodulatörler; a)Dinitroklorobenzen (DNCEB) b)Skuarik asit dibütül ester (SADBE) c)Difenilsiklopropenon (DPCP)</p> <p>5- Fotokemoterapi (PUVA) a)Lokal b)Sistemik c)Kombinasyon tedavileri</p> <p>6- Diğer tedaviler; a)Siklosporin b)Sulfosalazin c)İnterferon d)Takrolimus e)Nikel ve izoprinozin f)Dapson g)İmiquimod h)Talidomid i)Aromaterapi j)Kriyoterapi k)Akupunktur l)Selektif seratonin reuptake inhibitörleri (SSRI)</p> <p>7- Nonfarmakolojik metodlar (Kozmetik yaklaşımlar) a)Dermografi b)Lokal saç aksesuarları (Hairpieces)</p> <p>8- Psikiyatrik tedavi yaklaşımları</p> <p>9- Hasta eğitimi</p> <p>B-SAÇ GELİŞİMİNDEKİ YENİ ARAŞTIRMALAR; a)Kıl follikül kültür sistemleri b)Saçlı deri implantasyonları</p> <p>C-GEN TEDAVİSİ ÇALIŞMALARI</p>

rak uygulanır. Enjeksiyonların 4-6 haftada bir tekrarlanması önerilmektedir. İyileşme, genellikle 4-8 haftada başlar. Tedaviye 6 ay sonunda hala yanıt alınmamışsa tedavi bırakılmalıdır. Bu durum hastanın saçlı derisindeki kortikosteroid reseptörlerinin yeterli olmadığını düşündürür².

Bir grup çalışmacı geleneksel olarak uygulanan tek tek yapılan enjeksiyon yerine, bir defada birden fazla bölgeye aynı anda enjeksiyon yapabilen bir plak kullanmışlardır. Böylece hem daha geniş bir alana daha kısa zamanda intralezyonal uygulama yapılabilirken hem de bu geniş alana tek bir ağırlı stimulusla uygulama olanağı sağlanmıştır⁴.

İntralezyonal uygulamada Hoigne sendromunu unutmamak gerekir. Triamsinolon asetonid kristal süspansiyon olduğu için, bir miktar ilacı damar içine kaçması durumunda akciğer ve beyinde mikroemboliler oluşarak hastada korku hali, taşikardi, ve şuur bulanıklığı gelişebilir. Hastanın 1/2 saat istirahat ettirilerek bulgularının kaybolmasını beklemek yeterlidir. Kaş ve yüzün üst yarısına yapılan uygulamalarda santral arter embolisi sonucu körlük olabildiği gibi, nadir de olsa hastanın ani hareket etmesi sonucu enjektörün göze girerek de körlüğe neden olabileceği unutulmamalı ve bu konuda hasta, ani hareket etmemesi için uyarılmalı, muayene masasına yatırılarak tedavisi yapılmalıdır⁵.

İntralezyonal kortikosteroid uygulaması fazla miktarda ve derin yapılırsa ancak 1-3 yılda düzelebilen atrofi gelişimi görülebilir^{2,5,6}. Steril şartlarda ve dikkatli uygulamalara rağmen enfeksiyon gelişimi, hemorajiler, hipopigmentasyon ve telenjektazi oluşumu da diğer komplikasyonlardır⁵.

b) Topikal Kortikosteroidler: Özellikle çocuklar ve lezyonlu alanı az olan hastalarda, betametazon dipropionat ve flusinolon asetonid tercih edilmektedir. Bazı hastalarda tek başına faydalı olmadığı görülmele birlikte 3 ay süreyle aralıksız tedavi yapılan hastalarda başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Uzun süreli topikal uygulamalarda follikülit, telenjektazi ve atrofi gelişebileceği unutulmamalıdır^{2,7}.

c) Sistemik Steroidler: Saç dökülmesi % 50'den fazla olan, hızlı progresyon gösteren, genç hastalarda steroidlerin sistemik olarak kullanılması önerilmektedir. Yan etkilerinin fazla oluşu ve ilaç kesildikten sonra nöks

oranının yüksek olması steroid kullanımını sınırlandırmaktadır^{2,8}. Prednizonun, 40-60 mg dozda başlanıp, haftada 5 mg azaltılarak kullanılması önerilmektedir.

Özellikle çok odaklı, aktif dökülmesi olan, şiddetli AA olgularında intravenöz veya oral pulse steroid kullanımı tavsiye edilmektedir. Aylık 300 mg prednizolon tablet veya 5mg/kg/gün prednizolona eşdeğerde betametazon sodyum fosfat şurupların 2x1 verildiği çocuk ve genç hastalarda, 6 ay sonra, % 60 mükemmel saç gelişimi gözlemlenmiş ve aylık pulse steroid tedavisinin yaygın AA'sı olan çocuk olgularda da kullanılabileceği vurgulanmıştır. Metilprednizolonun, günde iki kez 250mg veya 8mg/kg/gün intravenöz olarak, ayda bir 3 gün üst üste, 3 ay kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmıştır^{2,9,10}. Pulse steroid tedavisinin yan etkileri ve nöks oranının daha az olduğu ve daha kolay tolere edilebildiği bildirilmektedir^{10,11,12}.

2-Minoksidil

Etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hormonal ve immunsupresyon etkilerinin yanısıra, follikül DNA'sının sentezini stimüle ederek, follikül farklılaşmasını ve proliferasyonunu da etkilediği düşünülmektedir^{2,6,7,13}. Dermatolojide kullanılan minoksidil % 2 ve % 5'lik solüsyon şeklinde olup, fasyal kıllanma yan etkisi nedeniyle çocuklar ve kadınlarda % 2'lik formun kullanımı önerilmektedir. Minoksidilin % 5'lik solüsyonu günde 2 kez, 1'er ml uygulandığında, genellikle 12 hafta sonra % 20-45 arasında değişebilen yanıt gelişimi gözlenmekte ve maksimum etkiye ise 1 yıl sonra ulaşmaktadır^{2,7}.

Topikal kullanıldığında sistemik emilimi minimal olan bir ilaçtır ve yan etkileri az olmasına karşın lokal iritasyon, allerjik kontakt dermatit, fasyal kıllanma görülebilir. Gebelik ve emzirme durumlarında verilmemelidir. Bazı otörler tarafından antihipertansif etkiye sahip bu ilaç oral olarak, 10mg/gün kullanıldığında, hastalarda lokal kullanıma göre daha çabuk yanıt alınmasına karşın (9 hafta), sistemik yan etkilerinin daha fazla ve daha ciddi olduğu tespit edilmiştir. Sistemik kullanımında görülen yan etkileri; çocuk ve kadınlarda şiddetli fasyal kıllanma, taşikardi, anjina-pektoris, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, periorbital ödem, başağrısı ve depresyondur¹⁴.

Minoksidil, antralin veya betametazon dipropionat krem ile kombine edildiğinde etkisi daha da artan bir

ilaçtır. Bu nedenle cevabın yetersiz olduğu olgularda bu kombinasyonlar önerilmektedir. Antralinle kombine edildiğinde, antralin krem ikinci minoksidil uygulamasından iki saat sonra sürülmelidir. Betametazon dipropionat krem ile kombine edildiğinde ise betametazon dipropionat krem minoksidil uygulamalarından 30 dakika sonra kullanılmalıdır^{2,15}.

3-Antralin (Ditranol)

Etki mekanizması kesin olarak bilinmeyen antralinin, antiproliferatif ve immunsupresyon etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir. Kontakt dermatit oluşturarak, Langerhans hücrelerinde ve T lenfositlerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir^{2,13-16}.

Özellikle çocuklar için önerilen antralinin % 0,25-1'lik kremleri vardır ve gece kısa süreli kullanımı önerilmektedir. Etki için iritasyon şart değildir. Başlangıçta genellikle % 0,5'lik kremle 20-30 dakika uygulanır daha sonra yavaş yavaş ilaç konsantrasyonu ve deride kalma süresi artırılarak, % 1'lik kremle 1 saat/gün ilaç uygulanmasına ulaşılır. Etkili olan olgularda saç gelişimi genellikle 3 ayda ortaya çıkar, kozmetik olarak yeterli yanıt ise 6 ayda sağlanır². Yeterli süreyi tamamlayan hastalarda başarı oranı % 75'e çıkabilmektedir. Yan etkileri; eritem, kaşıntı, iritasyon, kepeklenme, follikülit ve bölgesel lefadenopatidir. Güneş koruyucularla kullanılması önerilmektedir. Kullanımı sırasında göze kaçırılmamasına dikkat edilmeli ve giysileri boyayabileceği unutulmamalıdır. Böbrek hastaları ve gebelerde kontrendikedir^{6,7,13-16}.

4-İmmunmodülatörler

Kontakt duyarlandırıcılar, kontakt allerjenler ve topikal immunoterapi ajanları olarak bilinen DNCB, SADBE, DPCP'nin kronik ve yaygın AA olgularında kullanılması önerilmekte olup, etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber farklı teoriler ileri sürülmektedir. İlk teoriler immunojenin allerjik kontakt dermatite neden olarak, T lenfositleri bölgeye çektiği ve AA'daki antijenik stimulusun T lenfositleri tarafından elimine edildiği şeklindeydi. Son zamanlarda ise antijenik yarışma ile kıl follikülüne karşı immün cevabi nonspesifik olarak inhibe ettiği ve dolayısıyla saç büyümesini sağladığı düşünülmektedir. Bununla beraber immunojenler, folliküler keratinositlerce salınan proinflamatuvar sitokinlerin üretimine de engel olmaktadır^{2,7,17,18}. İm-

munmodülatör ilaçlarla saç gelişiminin 12-24 haftada başlamakta olup kozmetik yanıtın % 22-68 oranında sağlanabildiği ve nüks oranlarının da % 11-45 arasında değiştiği bildirilmektedir¹³.

a) Dinitroklorobenzen (DNCB): AA tedavisinde ilk kullanılan topikal immunmodülatör olup, mutajenik etkileri nedeniyle kullanımı oldukça sınırlandırılmıştır. Aseton içinde % 0,001-0,1 konsantrasyonlarda saçlı deride dermatit oluşturacak şekilde uygulanır. Saç çıkışı 2-4 ay içerisinde başlar. Kronik olgularda cevap çok azdır. Yan etkileri, kaşıntı, lenfadenopati, ekzema gelişimi ve ürtikerdir^{2,17,19}.

b) Skuarik asit dibütül ester (SADBE): Güçlü bir duyarlandırıcıdır, doğal çevrede bulunmaz, dolayısıyla diğer kimyasallarla çapraz reaksiyona girmez ve mutajenik değildir. Bu nedenle ideal bir immunojen olarak kabul edilmektedir. Asetondaki solusyonu ancak 2 ay süreyle stabil kalabilir. Hastaların % 29-87'de iyi sonuçlar alındığına dair çalışmalar vardır. Kullanım şekli, süresi ve konsantrasyonu DPCP gibidir. Gebelikte, emzirme dönemlerinde ve 12 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır. Nadiren hipersensitivite, anaflaksi, ürtiker, eritema multiform ve servikal lefadenopati görülebilir^{2,17}.

c) Difenil siklopropenon (DPCP): En çok tercih edilen immunmodülatördür. Asetondaki % 2'lik solusyonunun SADBE'ye kıyasla daha stabil oluşu avantajıdır. Saçlı deride, 4x4 cm'lik alana, pamuk uçlu aplikatörle uygulanarak hasta sensitize edilir. Bir hafta sonra ciddi ekzematöz yanıt olmazsa % 0,0001'lik solusyonu, saçlı derinin yarısına yayılabilir. Reaksiyonda ciddi artış varsa tedaviye bir hafta ara verilir. Haftalık yapılan uygulamadan 24-36 saat sonra, tolere edilebilir derecede eritem, skuam ve kaşıntı beklenen ve istenen etkilerdir. Uygulanacak konsantrasyonuna bir önceki hafta görülen reaksiyona göre karar verilmesi önerilmektedir. Her uygulamadan 48 saat sonra, bölge yıkanmalı ve ultraviyole ile inaktive olduğu için hasta ışıktan korunmalıdır. Uygulanan alanda kıl gelişimi tamamlandıktan sonra, diğer bölgelerin tedavisine başlanmalıdır^{17,18}.

DPCP'nin etkinliği ile ilgili çalışmalarda % 4-85 oranlarında değişebilen farklı sonuçlar bildirilmektedir^{2,18}. En sık görülen yan etkiler, büllü veya bülsüz ekzematöz reaksiyon, kontakt dermatitin vücuda yayılması, kaşıntı, saçlı deri ve yüzde ödem, servikal ve postaurikular len-

fadenopati, postenflamatuar hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyondur. Gebelikte, emzirme dönemi ve 12 yaş altında kontrendike kabul edilmektedir^{2,7,13,17,18}.

5- Fotokemoterapi (PUVA)

PUVA'nın, T hücre fonksiyonunu etkilediği, antijen sunumu ve Langerhans hücrelerini azaltarak, kıl follikülüne karşı gelişmiş olan lokal immunolojik atağın inhibisyonu şeklinde immunmodulator etki gösterdiği düşünülmektedir^{2,14,15,20}. UVA ile aktive olan 8-metoksipsoalen (8-MOP), DNA içinde primidine bağlanarak mitozu inhibe etmektedir¹³.

a) Lokal PUVA: Hasta alana topikal olarak % 0,1-0,15'lik 8-MOP solusyonu sürüldükten 20-30 dakika sonra UVA uygulanan hastalarda % 45 başarı sağlanırken, UVB uygulanan hastalarda başarı oranı % 33 olarak tespit edilmiştir. Tedavinin kesilmesinden birkaç ay sonra başlayan yüksek nüks oranları tespit edilmektedir²¹. Son zamanlarda PUVA türban tedavisi şeklinde uygulamalar yapılmış olmakla beraber benzer sonuçlar elde edilmiştir²².

b) Sistemik PUVA: Yaygın AA olgularında, son 15 yıldır dünyada sıkça kullanılan ve başarılı sonuçlar alınan tedavi yöntemlerinden birisidir. Ülkemizde bu tedaviyi uygulamaya başlayan ilk kliniklerden biri olarak, 1986 yılında yaptığımız çalışmayı, 1987 Lütfü Tat simpozyumunda sunup tedavi başarı oranımızı % 37 olarak saptadık²³.

Kıl çıkışı 16. seanstan sonra başlarken, 50-75 seansta % 37,5-75 oranında kozmetik olarak yeterli sonuçlar alınmaktadır. Bu konuda çok sayıda çalışmalar vardır, son zamanlarda yapılmış olan ciddi AA'lı 26 hastada PUVA tedavisi ile % 55 oranında başarı elde edilirken, 5 yıllık takiplerinde nüks oranı % 21 olarak bildirilmiştir²⁴. PUVA tedavisinin lokal tedaviye göre nüks oranlarının daha az olması ve nükslerinin tedavi kesildikten çok sonra ortaya çıkması, güvenli ve etkili bir tedavi olmasına rağmen deri kanseri gelişme riskinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Gebelerde, karaciğer, böbrek ve göz hastalığı olanlarda kontrendikedir^{2,14,25,26}.

c)PUVA ile Kombine Tedaviler: Dirençli ve şiddetli AA olgularında 2'li, 3'lü, 4'lü kombinasyonlar kullanılabilir^{13,21}.

Kliniğimizde 202 AA'lı olguda yapılmış bir çalışmada;

Sadece PUVA tedavisi alan hastaların %60'ında, PUVA + Antralin alanların %45'inde, PUVA + Sistemik kortikosteroid (1mg/kg) alanların %78'inde, PUVA + Sistemik siklosporin (5 mg/kg) alanların %77'sinde, PUVA + Sistemik steroid (1mg/kg) + Antralin alanların %79'unda olumlu yanıt alınmıştır²⁷.

Yine kliniğimizde 20 AA'lı hastaya PUVA + Sistemik steroid+ Antralin + Çinko verilerek yapılmış bir çalışmada nüks olmaksızın bir yıl takiplerinde başarı oranı %90 olarak bulunmuştur²⁸.

6-Diğer Tedaviler

a) Siklosporin (intralezyonal, topikal, sistemik): Etki mekanizması net değildir fakat immunosupresif etki yaparak, CD4 / CD8 oranını düşürdüğü ve yeni kıl gelişimini stimüle ettiği düşünülmektedir¹³.

Intralezyonal kullanımı ile ilgili çok az çalışma vardır. Zeren ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 19 hastanın 18'inde erken kıl çıkışını sağladığını tespit etmişlerdir²⁹.

Topikal kullanılan % 10'luk siklosporin A solusyonlarının, ciddi olgularda 12 ay kullanımının hastaların yarısından azında etkili olduğu, % 5'lik solusyonunun ise etkisinin daha az olduğu tespit edilmiştir (14 hastanın 3'ünde etkili). Topikal uygulamada ilacın penetrasyonu çok az olmakta ve bu nedenle ilaca bağlı yan etkiler fazla görülmemektedir^{13,14}.

Sistemik kullanımı 1-6 mg/kg/gün olarak 3 ay verildiğinde başarılı sonuçlar alınmış (hepsinde saç gelişimi gözlenmiş, %50 sinde kozmetik olarak kabul edilebilir bulunmuştur) fakat ilaç kesildiğinde kısa sürede nüksler görülmüştür. Sistemik siklosporin A, sistemik kortikosteroid veya PUVA ile kombine edildiğinde daha başarılı sonuçlar alınmıştır¹³. Karaciğer, böbrek hastalığı olanlar ve gebelerde kontrendikedir. Son zamanlarda, özellikle sistemik kullanımı, hastaların çoğunda ciddi yan etkilere neden olması ve kısa sürede nüks görülmesi nedeniyle önerilmemektedir^{2,13}.

b) Sulfosalazin: Hem immunsupresif, hem immunmodulator etkileri olup, inflamatuvar hücre kemotaksi-

sini, sitokin ve antikor üretimini inhibe ederek etki etmektedir. Ciddi alopesisi olan 4 hastada yapılmış bir çalışmada 500 mg/gün ile tedaviye başlanmış ve haftalık 500mg'lık artışlarla 3gm/gün doza ulaşılmış, 4 ay kullanıldığında hastaların % 23'ünde kozmetik olarak kabul edilebilir sonuçlar elde edilmiştir³⁰.

c) İnterferon: İntralezyonal interferon α 2'nin AA'lı 11 hastaya (1,5 milyonIU) haftada 3 kez olmak üzere 3 hafta süre ile uygulanmasını takiben, 3 ay sonra sadece 1 hastanın yanıt verdiği, 10 hastada ise yanıt alınmadığı gözlenmiştir³¹.

d) Takrolimus: İmmünesupresif etkili olan takrolimusun % 0,03 ve % 0,1'lik merhemleri kullanılmaktadır. Kılız farelerde topikal kullanımının kıl gelişimine neden olmasına karşın, oral kullanımı etkisiz bulunmuştur³². AA'lı 5 yetişkin ve bir çocuk hastada (9 yaşında) yapılmış çalışmalarda, % 0,1'lik formunun 6 ay süreyle kullanılmasına karşın hastaların hiçbirinde olumlu yanıt alınmamıştır^{32,33,34}.

e) Nikel ve İzoprinozine: İmmunmodulator etkiye sahip olduğu bildirilen nikelin topikal kullanımı, izoprinozinin ise sistemik kullanımı (1mg/gün) ile başarılı sonuçlar alınmasına rağmen kısa sürede nüksler bildirilmiştir¹⁹.

f) Sulfon (Dapson): Sulfon ile ilgili 27 hastada yapılmış bir çalışmada, 10 ay süre ile oral 100mg/gün verildiğinde topikal immunoterapiden daha az başarıyla bulunmuştur³⁵. Dapsonun, glukoz-6-fosfatdehidrojenaz enzim eksikliği olanlarda methemoglobine miye neden olacağı unutulmamalı ve takiplerinde özellikle hepatotoksosite ile agranülositoz açısından dikkatli olunması gereklidir.

g) Nitrojen Mustard: Alkile edici bir ajan olan nitrojen mustardın son zamanlarda topikal kullanımı ile şiddetli tutulumu olan 6 hastada yapılmış 16 haftalık bir çalışmada uygulanan ilaç sadece 1 hastada başarılı bulunmuştur³⁶.

h) İmiquimod: İmmun cevap modulatorü olan imiquimodun % 5'lik krem formu bulunmaktadır. AA olgularında çalışmaları devam etmektedir³⁷.

i) Talidomid: T helper hücreleri aracılığı ile IL-12 üretimini suprese etmesi ve antiinflamatuvar etkiye sahip olması nedeniyle İran'lı bir çalışmacı tarafından etkili

olacağı iddia edilmiş olup, yapılmış bir çalışma bulunmamıştır. Teratojenik etkisi unutulmamalıdır³⁸.

i) Aromaterapi: Gül, lavanta, kekik, sedir yağı ve joba yağı karışımı AA'lı hastalarda plaseboya göre etkili olduğu bildirilmektedir³⁹.

j) Kriyoterapi: Kriyoterapinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, immunmodulator etkisi, kan dolaşımını artırıcı ve plasebo etkileri olduğu tahmin edilmektedir. Akyol ve arkadaşları kontrol grubu olmadan 27 AA'lı hastaya haftada 1 kez, 4 hafta süreyle, pamuk uçlu apareyle, çift donma-erime siklusu şeklinde kullandıklarında, hastaların % 77,8'de tedaviye yanıt almışlardır⁴⁰. Lei ve arkadaşları tarafından % 25'den az tutulumu olan olgularda yapılmış bir çalışmada ise başarı oranı % 97,2 olarak bildirilmiştir⁴¹. Uygulama sırasında ortaya çıkan ve kısa süre devam eden eritem, yanma, kaşıntı dışında yan etkilerinin olmaması, ucuz olduğu, uygulama kolaylığı ve yanıtın kısa sürede geliştiği iddia edilerek kullanımı önerilmektedir.

k) Akupunktur: Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber ülkemizde 15 AA'lı olguda yapılmış bir çalışmada % 74 başarı sağlandığı bildirilmiştir⁴². Rusya ve Çin'de de yapılmış çalışmalar olmakla beraber bu çalışmalarla ilgili ayrıntılı literatür bilgileri ulaşılabilir^{43,44}.

l) Timektomi: Myastenia gravis, timoma ve AA'sı olan bir hastada timektomi sonrası lezyonlarında düzelme görüldüğü bildirilmektedir⁴⁵.

m) Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI): Paroksetinle yapılmış bir çalışmada 13 hastanın 8'ine 20 mg/gün, 5 tanesine plasebo olmak üzere 3 ay tedavi verildiğinde, ilaç verilenlerin 2'sinde tam, 4'ünde kısmi düzelme olduğu fakat plasebo verilenlerden sadece bir tanesinde düzelme olduğu bildirilmektedir⁴⁶.

Diğer bir SSRI grubu ilaçlardan olan sitalopram ile yapılmış bir başka çalışmada ise 7 hastanın 3 tanesinde lezyonlarında belirgin düzelme, 3'ünde ise orta derecede düzelme olduğu gözlenmiştir⁴⁷.

7-Non-Farmakolojik Metodlar (Kozmetik Tedavi)

a) Dermografi; Özellikle madarosisli vakalarda modifiye edilmiş bir dövme enjektörü yardımıyla ferrik

oksit, karbon, titanyum dioksit ve tartrazin kullanılarak renklendirme çalışmalarını tanımlamaktadır⁴⁸.

b) Lokal saç aksesuarları (Hairpieces); Tedaviye direçli vakalarda hastaların psikolojik yönden rahatlamasını sağlamak amacıyla, kendi saçından yapılmış veya saç rengine uygun lokal peruklar, hastalıklı bölgeye tutturularak kozmetik sonuçlar elde edilmeye çalışılabilir¹³.

8- Psikiyatrik Tedavi Yaklaşımları

AA, psikokutan hastalıklar içinde psikofizyolojik komponenti olan hastalıklardan biridir. Yapılmış bir çok çalışma AA'lı bazı olgularda stresin hastalığı başlatan bir faktör olduğunu göstermiştir². AA'lı hastalarda, akut psikolojik travma gözlemlendiği, altı aylık periyod içinde stres yaratan yaşam olaylarında ve anksiyete ile depresyon başta olmak üzere psikiyatrik hastalık prevalansında artış olduğu, hastalıklarına sekonder olarak da emosyonel ve nörotik değişikliklerin olabileceği bildirilmektedir^{13,49,50}. Bu nedenle hastaların psikolojik durumlarının değerlendirilmesi ve gerekirse psikiyatrik destek tedavileri verilmesi önemlidir. İhtiyacı olduğu düşünülen hastalar psikiyatri kliniklerine yönlendirilmeli ve hastalara bu konuda açıklama yapılmalıdır.

9-Hasta Eğitimi

Hastaya hastalığı hakkında anlayabileceği şekilde açıklamalar yapılmalı, hastalığının tekrarlayabileceği fakat hiçbir zaman hayatını tehdit etmeyeceği vurgulanmalıdır. Bazı ülkelerde bulunan AA derneklerinin adresleri verilerek başka hastalarla iletişime geçmeleri sağlanabilir¹³. Özellikle kronikleşmiş, ciddi hastalığı olan vakalar için ülkemizde de alopesililer derneğinin kurulmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

B-Saç Gelişimindeki Yeni Araştırmalar

a) Kıl follikül kültür sistemleri:

Kıl follikül organının tümüyle izole edilerek, doku kültüründe büyümesini sağlamayı amaçlar. Bu sistem geliştirilerek tüm skalpin histokültürünün de yapılabilmesi önemli gelişmelerdir¹³.

b) İnsan saçlı deri implantasyonları

Bir kısım araştırmacılar, fetal skalp derisinden elde edilen doku örneklerini ağır kombine immün yetmez-

lik oluşturulmuş farelerin sırtına greftlediklerinde birkaç ay sonra kılların döküldüğünü tespit etmişlerdir. Daha sonra dökülen kılların yerine gelen kılların insan orijinli olduğunu ve bir yıldan daha fazla büyümeye devam ettiğini gözlemlenmiştir. Greftlenen doku 6 ay sonra histolojik olarak incelendiğinde insan derisindeki gibi aynı doku morfolojisini gösterdiği, insandakinin aynısı olan ter bezi, yağ bezi ve muskulus erektrör pili gelişimi saptanmıştır¹³.

C-Gen Tedavisi Çalışmaları

Şimdiki bilgilerimizle kaç genin saç follikülünün morfogenezisinde, diferansiyasyon ve büyümesinde rol oynadığı belli değildir. AA ve androjenetik alopesilerde muhtemelen poligenik bozukluklar olmasına rağmen kıl büyümesini etkileyen daha fazla sayıda genler tespit edildiği takdirde, gen tedavisinin gelecekte potansiyel bir tedavi olacağı kaçınılmaz görünmektedir¹³.

Bu bilgilerin ışığı altında sonuç olarak şunları söyleyebiliriz; AA genellikle spontan iyileşebilen bazen de kronikleşip çok yaygın şekilde dönebilen bir hastalıktır. Tedavi seçiminde etyolojiye yönelik yaklaşım önemli olup, lezyonun yeri ve boyutu, hastanın yaşı, cinsiyeti, gebelik ve emzirme durumları gözönünde bulundurularak yan etkisi en az ilaçlardan başlanarak, cevap alınmadığı takdirde, basamak basamak daha etkili ilaçlar ve bunların 2'li, 3'lü, 4'lü kombinasyonları denenmelidir. Hastaların sosyal yaşam kalitesi düşünülerek, kozmetik yaklaşımlar ve psikiyatrik destek tedavilerinin de önemli olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. McDonagh A J G, Messenger A G: Alopecia areata. Clin Dermatol 2001; 19: 141-147.
2. Madani S, Shapiro J: Alopecia areata update. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 549- 566.
3. Shapiro J, Madani S: Alopecia areata: diagnosis and management. Int J Dermatol 1999;38:19-24.
4. Ferrando J, Moreno Arias A: Multi-injection plate for intraleisional corticosteroid treatment of alopecia areata. Dermatol Surg 2000;26:690-691.
5. Niedner R, Schötf E: Deri Hastalıkları. Kortizon Tedavisi . Ed. Kaiser H, Kley K. 9.baskı, 1.türkçe baskı. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1976; 346-385.
6. Papadopoulos A J, Schwartz R A, Janniger C K: Alopecia Areata, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. Am J Clin Dermatol 2000 Mar-Apr; 1 (2): 101-105.
7. Meidan VM, Touitou E: Treatments for androgenetic alopecia and alopecia areata current options and future prospects. Drugs 2001;61 (1); 53-69.
8. Alabdulkareem AS, Abahusseini A A, Okoro A: Severe alo-

- pecia areata treated with systemic corticosteroids. *Int J Dermatol* 1998; 37, 622-624.
9. Friedli A, Labarthe M P, Engelhardt E, Feldmann R, Salomon D, Saurat J-H: Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: An open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 597-602.
 10. Seiter S, Uğurel S, Tilgen W, Reinhold U: High-dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata. *Dermatology* 2001; 202: 230-234.
 11. Sharma VK, Muralidhar S: Treatment of widespread alopecia areata in young patients with monthly oral corticosteroid pulse. *Pediatric Dermatol* 1998; 15: 313-317.
 12. Sharma VK: Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. *Dermatol* 1996; 35(2): 133-136.
 13. Bolduc C: Alopecia areata. Available at: URL: <http://www.emedicine.com/derm/topic14.htm>. Last update Sep 2002.
 14. Fiedler VC, Alaiti S: Treatment of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996; 14: 733-737.
 15. Olsen EA: Hair Disorders. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, New York, Mc Graw-Hill Companies 1999: 729-751.
 16. Odom RB, James WD, Berger TG: Diseases of the skin appendages. In: *Andrew's Diseases of The Skin*. 9th ed Philadelphia. WB Saunders Company, 2000; 943-990.
 17. Rokhsar CK, Shupack J L, Vafai J J, Washenik K: Efficacy of topical sensitizers in treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:751-761.
 18. Cotellesa C, Peris K, Caracciolo E, Mordenti C, Chimenti S: The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:73-76.
 19. Mitchell AJ, Balk MR: Alopecia areata. *Dermatol Clin* 1987; 5:553-562.
 20. Utaş S, Öztürk F, Ünver Ü, Patıroğlu TE, Aktaş E: Alopesi areatada PUVA tedavisinin Langerhans hücrelerine etkisi. *Türk J Dermatopathol* 1995;1-2:45-49.
 21. Denli YG, Memişoğlu HR, Acar NA: Alopesi areatada PUVA tedavisinin etkinliği. XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı, 1996; 149-154.
 22. Behrens-Williams SC, Leiter U, Schiener R, Weidman M, Peter RU, Kerscher M: The PUVA turban as a new option applying a dilute psoralen solution selectively to the scalp of patients of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:248-252.
 23. Aktaş E, Soyuer Ü, Oymakçı N: PUVA primum non-noce-re. VIII. Prof. Dr. Lütfü Tat simpozyumu 1988 Bildiri Kitabı; 266-275.
 24. Whitmont KJ, Cooper AJ: PUVA treatment of alopecia areata totalis and universalis: a retrospective study. *Australas J Dermatol* 2003 44(2):106-9.
 25. Şahin S, Yakın B, Karaduman A: PUVA treatment for alopecia areata. Experience in a Turkish Population. *Dermatology* 1998, 197; 245-247.
 26. Taylor CR, Hawk JL: PUVA treatment of alopecia areata, partialis, totalis and universalis. 10 years's experience at St John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol* 1995 133(6); 914-85.
 27. Ünver Ü, Aktaş E, Utaş S: Alopesi totalis ve universaliste kombine tedaviler. XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı; 162-163.
 28. Aktaş E, Ukşal Ü, Mansouri B: Alopesi areata ve totaliste kombine tedavi (PUVA, sistemik steroid, oral çinko sülfat ve antralin) sonuçları. XIII. Prof Dr Lütfü Tat Simpozyumu Serbest Bildirileri Kitabı, 1997: 115-117.
 29. Zeren İ, Özkaya N, Tabakçı Ö: Alopesi areata tedavisinde intralezyonel siklosporin A. *Türkderm* 1996; 30: 126-128.
 30. Ellis CN, Brown M F, Voorhees J J: Sulfasalazine for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 541-544.
 31. Magee KL, Hsu SM, Tucker SB: Trial of intralesional interferon alfa in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1990; 126:760-762.
 32. Mc Elwee KJ, Rushton DH, Trachy R, Oliver RF: Topical FK 506: a potent immunotherapy for alopecia areata. *Br J Dermatol* 1997; 137; 491-497.
 33. Thiers BH: Topical tacrolimus; treatment failure in a patient with alopecia areata. *Arch Dermatol* 2000; 136: 124.
 34. Ruzicka T, Assmann T, Honey B: Tacrolimus, the drug for the turn of the millenium? *Arch Dermatol* 1999; 135: 574-580.
 35. Baar HM, Vleuten CJ, Kerkhof PC. Dapsone versus topical immunotherapy in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1995; 133(2): 270-274.
 36. Benardo O, Tang L, Lui H, Shapiro J: Topical nitrogen mustard in the treatment of alopecia areata; a bilateral comparison study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 291-294.
 37. Skinner RB: Imiquimod. *Dermatol Clin* 2003; 21 (2): 291-300.
 38. Namazi MR: The potential efficacy of thalidomide in the treatment of recalcitrant alopecia areata. *Med Hypotheses* 2003; 60(4): 513-514.
 39. Hay IC, Jamieson M, Ormenod A: Randomised trial of aromatherapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1349-1352.
 40. Akyol A, Alpsoy E, Yılmaz E, Başaran E: Alopesi areatada kriyoterapi ile elde edilen sonuçlar. XII. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu Serbest Bildirileri Kitabı, 1995; 123-129.
 41. Lei Y, Nie Y, Zhang J, Liao D, Li H: Effect of superficial hypothermic cryotherapy with liquid nitrogen on alopecia areata. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1851-1852.
 42. Marufi M: Akupunktur ile lokal alopesi areata tedavisi. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı, 1982; 381-383.
 43. Ge S: Treatment of alopecia areata with acupuncture. *J Tradit Chin Med*. 1990 10(3):199-200.
 44. Ludianskii EA: Treatment of Alopecia. *Vestn Dermatol Venerol* 1983; (6): 68-70.
 45. Kamada N, Hatamochi A, Shinkai H: Alopecia areata associated with myasthenia gravis and tymoma. *J Dermatol* 1997; 24: 769-772.
 46. Cipriani R, Perini G, Rampinelli S: Paroxetine in Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2001, 40: 600-601.
 47. Ruiz-Doblado S, Hernandez MJC, Rodriguez-Pichardo A: Selective serotonin re-uptake inhibitors and alopecia areata. *Int J Dermatol* 1998; 38:796-800.
 48. Von der Velden EM, Drost BHIM, Ijesselmuiden OE, Baruchin AM, Hulsebosch HJ: Dermatology as a new treatment for alopecia areata of the eyebrows. *Int J Dermatol* 1998; 37: 617-621.
 49. Hernandez M J G, Doblado S R, Pichardo A R: Alopecia areata, stres and psychiatric disorders: a review. *J Dermatol* 1999; 26: 625-632.
 50. Utaş S, Baştürk M, Eşel E, Soyuer Ü: Mental disorders in patients with alopecia. *Turkderm* 1994;28;129-132.