

T1285

T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

ALOPESİ AREATA' DA KRİYOTERAPİ' NİN ETKİNLİĞİ

T1285 /1-1

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayten AYKOL

Tez Yönetmeni: Prof.Dr. Erdal BAŞARAN

"Kaynakça gösterilerek Tez' imden yararlanılabilir"

Antalya - 1996

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ	01 - 14
GEREÇ VE YÖNTEM	15 - 16
BULGULAR	17 - 25
TARTIŞMA	26 - 31
SONUÇLAR	32 - 33
ÖZET	34
KAYNAKLAR	35 - 38

GİRİŞ ve AMAÇ

Alopecia Areata (AA), inflamasyon ve atrofi bulguları olmaksızın, asemptomatik, saçlı deride görülen, saç kaybıyla karakterize bir hastalıktır.¹⁻⁴

Hastalık, ilk defa Celsus tarafından ophiiasis (ofiyazis) olarak tanımlanmıştır. AA tanımı ise Sauvage tarafından 1963 yılında yapılmıştır.³

AA'nın görülme sıklığı %1 olarak bildirilmektedir. Dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların ise yaklaşık olarak %2' sini oluşturmaktadır. Hastalık, bebeklikten yaşlılığa kadar tüm yaş gruplarında görülebilmesine rağmen sıklıkla çocukluk ve genç erişkin dönemde gözlenmektedir. AA, her iki cinsi eşit sıklıkta tutar.^{1,3,4,5} Spontan iyileşmelerin yanı sıra nüksler de sıklıkla gözlenmektedir.³

Hastalık, şiddetine göre klinik olarak üçe ayrılmaktadır. En hafif formu AA olarak adlandırılır ve sıklıkla saçlı deride bir veya birden fazla odak halinde sınırlı bir bölgede saç dökülmesiyle karakterizedir. Total veya totale yakın saç dökülmesi, Alopecia Totalis (AT) olarak tanımlanır. Alopecia Universalis (AU) ise saç ve vücut kıllarının generalize kaybıyla sonuçlanabilen en şiddetli klinik tutulumdur. AA'nın bazı formları nadiren hızlı bir ilerleme göstererek kısa sürede AT veya AU ile sonuçlanabilir. Bu tiplerde saç kaybı genellikle kalıcıdır. Oksipital bölgeden başlayarak, saçlı deri sınırı boyunca yayılım gösteren alopesi tipi ise ofiyazis olarak tanımlanır.^{1,2,3,5,6,7,8} Saçlı deri, olguların %60' ından fazlasında ilk tutulan bölgedir. AA olgularının çoğunda kaş ve kirpikler dökülmeye eşlik eder, ancak sadece kaş ve kirpik kaybı şeklinde de seyir gösterebilir. Hastalarda, saçlı deri, sakal, kaş ve kirpikler dışında, diğer vücut bölgeleri nadiren tutulur.^{1-7,9,10}

AA, sıklıkla keskin sınırlı, yuvarlak-oval, kıl folikül ağızları belirgin olan, asimetrik yerleşimli, hafif çökük plaklar şeklinde gözlenir. Belirtiler bir gecede veya yavaş bir şekilde bir kaç günde ortaya çıkar. Küçük lezyonlar, genellikle şans eseri olarak ebeveyn, arkadaş veya kuaför tarafından fark edilir. Subjektif şikayet genellikle olmamasına rağmen, bazı hastalarda alopesi gelişimi sırasında, kaşıntı ve iğnelenme hissi duyulabilmektedir. Bazen hafif inflamasyon görülür bunun sonucunda deri pembemsi renkte ve hafif ödematöz olabilir. Kıl yapısında gözlenen değişiklikler AA'nın şiddetini yansıtır. Plak periferindeki kıllarda matriks hasarının derecesine göre, akut dönemde ve şiddetli formlarda karakteristik ünlem işareti saç görülebilir. Saçlı deriye yakın seviyede kırılan bu kıllar çekilerek çıkartılacak olursa kıl kökünün bu bölgedeki atrofisine bağlı olarak incelendiği görülür. Plak kenarındaki kılların çekmekle kolay ele gelmesi olayın ilerleme eğiliminde olduğunu gösterir. Kronik olgularda ise artmış sayıda telogen kıllar saptanır. Ayrıca saç kıl yapısında, çapta azalma, minyatürleşme, homojen ya da aralıklı düzensiz bir pigmentasyon ve değişik derecelerde trikoreksis nodoza veya trikomalazi gibi trikodistrofiler de saptanabilir. Alopesik deri, inflamasyon veya saç kaybına bağlı olarak oldukça elastiktir.^{1-3,5,6}

AA gelişimi sırasında, pigment içermeyen kıllar korunmaktadır. Bu olay, immünolojik hasardan sadece anagen fazdaki, aktif, pigmente kıl foliküllerinin etkilendiği ancak telogen fazda olduğu kabul edilen pigmentsiz kıl foliküllerinin ise korunduğu düşünülerek açıklanmaktadır. Bu nedenle akut ve yaygın başlangıç gösteren AA'lı hastalar, tüm pigmente kıllarını 1-2 günde kaybederek, sadece beyaz saçlarla kaplı hale gelebilmekte ve bu olay saçın ani beyazlaşması şeklinde yorumlanmaktadır.^{1,3,6}

Hastalıkta, ilk 6-12 ay içerisinde spontan iyileşme şansı yüksek olup, bu oran %30-45 civarındadır ve genellikle puberteden sonra başlayanlarda görülür.¹¹ Yeni saç oluşumu, genellikle alopesik alanın periferinden başlayarak merkeze doğru gelişim gösterir. Yeni çıkan

kıllar, başlangıçta oldukça ince ve pigmentsiz iken, zamanla normal kalınlıkta ve pigmente kıla dönüşüm gösterirler. Hastalığın uzadığı hallerde, bir yandan gerileyen lezyonlar varken, yeni alopesik alanlar ortaya çıkar.^{1,3,6,8,9}

AA önceden tahmin edilemeyen bir klinik seyir ve nüks sıklığı göstermektedir. Akut bir başlangıç gösteren bir kaç alopesik alan, 1 yıl içinde spontan iyileşme gösterebilir. Genellikle ilk atakta saç gelişimi olguların %30' unda ilk 6 ay içinde, % 50' inde 1 yıl içinde, %75' inde 5 yıl içinde gerçekleşir. Tam iyileşme hastaların %30' unda gerçekleşirken, %33' ünde hiç saç gelişimi elde edilemeyebilir. Bazen spontan iyileşen plakların yanı sıra, yeni lezyonların olduğu yıllar süren kronik bir seyir gözlenebilir. Hızlı yayılım gösteren, fulminan tip ise bir kaç hafta içinde AT veya AU ile sonuçlanabilen bir seyir gösterebilir. Yeni lezyonlar hastaların %50'sinde aylar veya yıllar içinde gelişmektedir. Hastaların yaklaşık %1' i ciddi tırnak değişikliklerinde eşlik ettiği fulminan tipte seyir gösterirken, %20' i 10-15 yıl boyunca hiç bir iyileşme belirtisi olmaksızın kronik, dirençli bir seyir ya da kronik, nüksü bir seyir izlemektedirler. Fakat saç gelişimi hala söz konusudur ve AT veya AU'li hastalar yıllar sonra bile tam iyileşme gösterebilmektedir.^{1,4,12}

AA ile birlikte görülen klinik değişiklikler içinde tırnak tutulumu %10 olarak bildirilmekle birlikte, bu oran %7 ile 66 arasında değişmektedir. Tırnakların büyük bir kısmı tutulabileceği gibi tek tırnak tutulumu da gözlenmektedir. Onikodistrofi, AA gelişiminden önce veya gerilemeyi takiben de gelişebilir. Tırnak distrofinin derecesi saç kaybının şiddeti ile doğru orantılıdır. Tırnak tutulumu, onikoreksis, çapraz fissürler, Beau çizgilenmeleri, koilonişi, kırmızı lunula, transvers ya da longitudinal yerleşim gösteren küçük çukurcuklanmalar şeklinde olabilir. Dotz ve ark tarafından AA'ya eşlik eden tırnak bulgusu olarak lökonşi punktata da bildirilmiştir.^{1,3,5,6,8,10}

AT ile katarakt birlikteliği pek çok literatürde bildirilmektedir. Bunun yanı sıra Horner sendromu, pupil ektopisi, iris atrofisi ve fundus damarlarının kıvrımlı hale gelmesi AA'ya eşlik edebilmektedir.^{1,3,5,6,9}

AA ile atopi birlikteliği ülkeden ülkeye değişkenlik göstermektedir. Bu oran Hollanda' da %52 iken ABD' de çocuklarda %18 ve erişkinlerde %9 olarak bildirilmektedir. AT'li çocuklarda ekzema veya astım insidansı da yüksek bulunmuştur. Rook, atopik yapıllarda AA'nın daha erken ortaya çıktığını, daha uzun ve daha ciddi seyrettiğini bildirmektedir.^{3,6,8}

AA, heterojen bir klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır ve önceden tahmin edilemeyen bir klinik seyire sahiptir.^{13,14} lkeda tarafından AA'nın çeşitli tiplerindeki varyasyonlar sınıflandırılarak 4 tipe ayrılmıştır,^{6,7}

Tip 1: Hastaların %83' ünde görülen tiptir. Sıklıkla 20-40 yaşları arasında ortaya çıkar ve 3 yıldan daha kısa süren bir klinik seyire sahiptir. Plaklar 6 aydan daha kısa bir sürede iyileşmeye eğilimlidir. Olguların sadece %6' ında AT gelişimi gözlenir.

Tip 2: Hastaların %6' sında görülen ve atopinin eşlik ettiği tiptir. Başlangıç genellikle çocukluk döneminde olup, 10 yılı aşan bir klinik seyire sahiptir. Plaklar, kalıcı olmaya eğilim gösterir ve %75 oranında AT gelişimi gözlenebilir.

Tip 3: Hastaların %4' ünden sorumlu prehipertansif tip, genç erişkinlerde görülür ve hızlı bir seyire sahiptir. Ebeveynlerden birinde ya da her ikisinde de hipertansiyon mevcuttur. AT, hastaların %39' unda gözlenir.

Tip 4: Hastaların %5' inde görülen kombine tip, genellikle 40 yaş üzerinde gözlenir. Uzun süreli bir klinik seyire sahip olmasına rağmen AT gelişimi, olguların sadece %10' unda görülür.

Hastalığın prognozu üzerine etkili çeşitli faktörler vardır. AA'nın puberte öncesi gelişim göstermesi, yaygın olması (AT-AU), ofiyazis tipinde olması, atrofinin eşlik etmesi, atopi öyküsü olması, hastalığın 5 yıldan daha uzun süre devam etmesi, olgunun nüks göstermesi, hastalığın

hızlı progresyon göstermesi, aile öyküsünün olması ve tırnak değişikliklerinin gözlenmesi ortaya çıkması tedaviyi olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir.^{1,3,6,9,15}

AA'nın histopatolojik bulguları, hastalığın süresine göre değişkenlik gösterir. AA'da kıl foliküllerinin büyüklüğü değişkenlik göstermekle birlikte küçük ve immatür olmaya eğilim gösterir ve AA'nın karakteristik bulgusu olan minyatür saç yapısını oluşturur. Bu saç yapısı, distrofik erken anagen veya distrofik telogen kıl özelliğinde olabilir. Yeni başlayan lezyonlarda, erken anagen kıl yapısı hakimken, uzun süreli lezyonlarda distrofik telogen kıl yapısı hakimdir. Bununla birlikte uzun süreli lezyonlarda %75'e kadar varan oranlarda erken anagen kıl yapısı görülebilmektedir. Olgun anagen kıl folikülünün bulbusu, deri yüzeyinden 3,5 mm derinlikte yer alırken; erken anagen kıl folikülünün bulbusu sadece 2 mm derinlikte yer alır. Bu minyatür kıl yapısının keratinizasyonu da tam değildir ve saç kılıfı büyük oranda nukleuslu hücrelerden oluşmuştur.²

Distrofik telogen kıl yapısı, ya küçük, distrofik bir saç içerir ya da hiç saç içermeyebilir. Bu telogen kıl folikülleri dermisin üst tabakalarında yer alır. Bu kıl foliküllerinin alt kısımları ince bir epitel tabakasıyla örtülü olup, kalm ve fibröz bir kök kılıfı ile de sarılmıştır. Dermiste minyatür kıl yapılarının etrafında ve matrixde lenfositik infiltrasyon saptanmaktadır.² Kıl matrixinde dejeneratif bulgular ya da nekroz beklenen bir bulgu değildir.¹⁶

AA'lı hastalarda hem aktif lezyonlarda hem de normal alanlarda dermal papilla hücrelerinde polimorfizm ve dermal papilla ile kıl kökü arasında yapısal değişiklikler gözlenmiştir.¹⁷

Yapılan morfolojik çalışmalar, kıl folikül hasarının sentrifugal olarak başlayıp perifere doğru dalga paterni şeklinde yayıldığını düşündürmektedir. Kıl folikül yapısındaki değişikliklere karşın, sayısında bir azalma saptanmamaktadır. Kıl folikülü, immünolojik hasara üç şekilde yanıt verir. Ciddi bir hasar, mitotik aktivitenin gözlendiği anagen kıl foliküllerini hasara uğrattırken, telogen kıl folikülleri korunmaktadır. Anagen fazda büyüme, erken kortikal farklılaşmanın görüldüğü

ancak keratinizasyonun henüz gerçekleşmediği ve iç kök kılıfının konik şekil aldığı aşamada durmaktadır. Bu seviye anagen III fazına denk gelmektedir. Melanin pigmentinin keratinositlere transferi de anagen III fazında gerçekleşmektedir. Keratojen zonda fokal zayıflama, epidermis seviyesine gelindiğinde saçta kırılmaya yol açar ve karakteristik ünlem işareti oluşur. Kıl folikülünde katagen ve telogen evreler gözlenir. Daha hafif bir hasar, kıl folikülünün sırasıyla katagen ve telogen faza girmesiyle sonuçlanır. Bu tabloda, distrofik anagen kıl yapısı gözlenir ve lezyon kenarlarında saç kaybı saptanır. Minimal hasar ise kılda sadece distrofik değişikliklere neden olur ve kıl anagen fazda büyümeye devam eder.^{1,2,3,6,9,18} AA'da kıl gelişimi sırasında bir duraklama olmasına rağmen, kıl folikülü hasara uğramamaktadır. Yıllar sonra kıl folikülleri tekrar anagen faza girerek saç gelişimini sağlayabilmektedir.

Emosyonel stress, ailesel yatkınlık, enfeksiyon, trofonörotik teori ve vasküler değişikliklere bağlı kıl folikülünde beslenme yetersizliğinin meydana gelmesi de etyolojide en çok tartışılan faktörlerdir.³

Mehlman ve Greismer hastalarda stres olayından 2 hafta sonra AA'nın geliştiğini, çevre değişikliğinin bile remisyonu sağlayabileceğini belirtmişlerdir. Stowe ve Goldenberg anksiyete ve sinirlilikle birlikte otonomik aktivitenin, kıl kaybına kadar gidebilen fizyolojik değişikliklere yol açtığını belirtmişlerdir. Psikiyatristler ise anksiyete ve depresyonun sadece AA'lı hastalarda gözlenmediğini ve önemli bir tetikleyici faktör olmasına rağmen etyolojik faktör olarak çok fazla suçlanamayacağını ifade etmektedirler. Kendini değersiz hissetme, başkalarının duygu ve düşüncelerini anlamaya çalışma ve psikolojik desteğe gereksinim duyma gibi duygusal özelliklerin ise daha çok hastalığa sekonder geliştiğini ifade etmektedirler.³ Emosyonel stresin tetikleyici faktör olduğu kabul edilmesine rağmen kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte Rorschah testi uygulanan AA'lı hastalarının %90' ında psikolojik anomaliler saptanmıştır. Bernereuter kişilik indeksinde ise; aşağılık duygusu, psikolojik desteğe ihtiyaç duyma,

başkalarının duygu ve düşüncelerini anlamaya çalışma özellikleri saptanmıştır. AA'nın seyri sırasında da anksiyete ve depresyon sıklıkla gözlenmektedir.^{6,19}

AA'ya ailesel yatkınlıkta bilinmektedir. Hastaların %10-25 inde aile öyküsü bulunmaktadır. İkizlerde saptanan AA olguları da bildirilmektedir. AA'lı hastaların 1. derece yakınlarında, klinik olarak AA olmaksızın, dolaşımında artmış T4/T8 oranı bulunmuştur. Bu durum, subklinik AA olarak tanımlanmaktadır. Macdonald-Hull ve ark¹⁷ tarafından yapılan bir çalışmada, AA'lı hastaların terminal kıl içeren normal görünümlü saçlı deri alanlarından yapılan biyopsilerinde, kıl folikülü etrafında lenfositik infiltrasyon saptanmıştır. Bu infiltrasyon aktif AA lezyonlarında olduğu kadar belirgin olmamakla beraber, infiltrasyondaki T4/T8 oranı AA'da saptanan orana benzerlik göstermektedir. Familyal predispozan faktörler üzerinde de durulmasına rağmen, hastalıkla ilgili çok az genetik marker saptanmıştır. Otozomal dominant bir kalıtsal geçiş düşünülmektedir. Finlandiya' da AA ile HLAB12, İsrail' de ise HLAB18 birlikteliği saptanmıştır. Hastalık, ırksal farklılıklar da dikkati çekmekte, örneğin Hawaii Japonlarında daha sık bildirilmektedir.^{1,3,4,6,9}

AA'nın patogenezinde bakteriyel ve fungal faktörler suçlanmaktadır. Diş ve üst solunum yolu gibi uzak bir vücut bölgesindeki fokal enfeksiyon odağı tetikleyici bir faktör olarak sorumlu tutulmaktadır. AA'da immün yanıtta bozulmanın yanı sıra, önceden geçirilmiş bir viral enfeksiyon, kıl folikülünde normal bir immün sistem tarafından yabancı olarak algılanmasına yol açabilecek birtakım değişikliklere neden olabilir.

Trofonörotik teori, kıl kaybının sinirler aracılığı ile beslendiği düşünülen kıl folikülünün beslenmesindeki bozukluktan kaynaklandığı esasına dayanmaktadır. Gay ve ark AA'lı 6 hastada elektron mikroskopide sinirlerde dejeneratif değişiklikler saptamışlardır. Ancak bu değişiklikler hastalığı takiben de gelişmiş olabilir. AA'nın etyopatogenezinde, özellikle diş defekti, kafa travması saptanan ve emosyonel stres öyküsü bulunan hastalarda refleks-iritasyon modeli

kullanılmaktadır. Kıl folikülünün kanlanmasıdaki bir bozuklukta etyolojide suçlanmaktadır. Zuehlke ve ark ortodontik işlem için gerekli olan parçaları bir arada tutmak için kullanılan başlıkların basınç yaptıkları alanda AA geliştiğini bildirmektedirler. Her iki olgudada da basıncın ortadan kalkması saç gelişimiyle sonuçlanmıştır.³

AA oldukça heterojen bir etyopatogeneze sahiptir. Otoimmünite suçlanan faktörlerden birisidir. AA'da otoimmüniteyi destekleyen bulgular mevcuttur. AA'lı hastalarda diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliğe sık rastlanır. Bunlar arasında Hashimoto tiroiditi, myastenya gravis, idiopatik hipoparatiroidi, vitiligo, pernisiyöz anemi, Down sendromu, romatoid artrit, ülseratif kolit ve Addison hastalığı sayılabilir. AA'da immün yetmezlikle seyreden hastalıklar, trisomi 21 ve hipogamaglobulinemi birliktelik de söz konusudur. Ayrıca AA'lı hastalarda tiroglobulin, paryetal, adrenal, tiroid hücreleri ve düz kas hücrelerine karşı otoantikörlerin saptanması, bölgesel lenfadenopatinin hastalığın aktif dönemlerinde eşlik etmesi, steroid ve immünosupresiflerle yanıt elde edilmesi, kıl folikül etrafında hücrel infiltrasyonun varlığı da bunu desteklemektedir.^{1,3,4,6,9,20}

AA'da %20-50 oranlarında atopi görülmektedir. AA'lı hastalara en sık tiroid hastalıkları eşlik etmektedir. Olguların %8 ile 24' ü arasında değişen oranlarda anormal tiroid fonksiyon testleri saptanmaktadır. Tiroid fonksiyon testlerinde anormallik özellikle çocuklarda bildirilmektedir.^{1,4,20}

Etyolojide suçlanan teorilerin yanı sıra immünolojik modeller de oluşturularak AA'nın patogenezi açıklanmaya çalışılmıştır. Kıl matriksinin içinde ve çevresinde lenfositik infiltrasyon saptanmaktadır. Bu infiltrasyon özellikle yeni gelişen lezyonlarda daha belirgindir.²⁰ Monoklonal antikörlerle yapılan analizde bu lenfositlerin %90' ının T hücresi olduğu gösterilmiştir. Peribulbar infiltrasyondaki CD4/8 oranı 4-3/1 arasında değişmektedir. Stabil seyreden AA'da bu oran 2/1 olarak saptanmıştır.^{20,21,22,23} Tedavi sonrası bu oran daha çok CD8 hücrelerinin artışıyla olduğu düşünülen bir azalma ile 1/1 oranına iner.^{20,22} Aktif T hücreleri ile folikül epitel hücreleri

arasındaki ilişki, hücresele kontakt yoluyla ya da daha çok üzerinde durulan, foliküler epitel hücrelerinin farklılaşmasını ve büyümesini düzenleyen lenfokinler yoluyla olmaktadır. Bu etki, sitotoksik özellikte değildir çünkü tedavinin bırakılmasıyla ortadan kalkmaktadır.^{24,25}

AA'da özellikle aktif lezyonların kenar kısımlarındaki kıl folikülünün alt yarısının bazal membranı boyunca granüler C3 birikimi, daha az miktarda IgG ve IgM saptanmaktadır.³ Bystryn ve ark AA ve androjenik alopeside kıl kökü alt kısmında C3 depolanmasını göstermişlerdir. Safai ve ark dış kök kılıf hücreleri arasında C3 ve IgM birikimini, Igarashi ve ark AA'da katagen benzeri foliküllerde ve normal saçlı deride anagen ve katagen foliküllerin alt kısmını çevreleyen bağ dokusu kılıfında C3 depolanmasını göstermişlerdir. C3 depolanmasının normal kıl siklusunun bir özelliği olduğu ve deri fibroblastlarından salınan C1q aktivasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. AA'lı hastaların serumlarında normal C3,C4 seviyeleri saptanmıştır.^{3,26}

AA'da immün yanıtta özellikle keratinosit ve melanositler sorumlu tutulmaktadır. Keratinositlerin zarara uğradığına dair histolojik ve immünolojik kanıtlar mevcuttur. AA'da pigment içermeyen kılların korunmasından dolayı olaydan, melanositler de sorumlu tutulmaktadır. Hücresele infiltratın ilk olarak melanositler üzerinde lokalize olduğu elektron mikroskopisinde gösterilmiştir. AA'da pigment hücrelerine karşı antikorlar da saptanmaktadır. Perivasküler hücresele infiltratın ve endotel hücrelerine karşı antikorların saptanması, AA patogeneziinde endotel hücrelerinin de yer aldığını düşündürmektedir.^{27,28}

Normalde anagen fazdaki kıl folikülünde sadece dış kök kılıf hücrelerinin yüzele kısmı ve istmusda klas I (HLA-A,B,C) antijeni anlamlı derecelerde gözlenmektedir. Matriksi de içeren subinfin-dibular bölgede ise klas I ve klas II (HLA-DR,DQ) antijeni oldukça nadir saptanmaktadır. AA'da ise bu bulguların tersine, kıl kökü matriks hücrelerinde bu antijenler tesbit edilmektedir.^{20,29,30,21} Artmış klas I HLA antijeni, sitotoksik T lenfosit ve kıl matriks epiteli arasındaki ilişkide gereklidir. Bu durum AA'da otoimmün patogenezi desteklemektedir. Topikal

immünoterapiyle kıl kökü epitelinde klas I ve II HLA antijen sentezi azalır ya da kaybolur. Diphenylcyclopropanone (DCP, diphencyprone) ile tedavi sonrasında kıl folikülünün subinfundibular epitelinde patolojik klas I ve II HLA antijeni azalmış olarak bulunmuştur.^{20,21}

Normalde LH; kıl folikülünün infundibulumunda az oranda bulunurken, bulge bölgesinin altında (m erector pilinin kıl folikülüne yapıştığı bölgenin alt kısmı) özellikle intra ve peribulbar lokalizasyonda hiç saptanmamaktadır. AA'da, LH intrabulbar ve peribulbar bölgede anormal miktarda saptanır. LH, progresif seyreden AA'da bulbar bölgede yüksek oranda gözlenirken, stabil AA'da kontrol grubundan farklı bulunmamıştır.^{20,31}

AA' da son zamanlarda etyopatogeneizde adezyon molekülleri (intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1, endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) üzerinde de durulmaktadır.^{32,33}

AA'da tanı klinik görünümüne dayanılarak konur. Düzgün kenarlı, yuvarlak-oval, atrofi, skar, pigmentasyon değişikliği göstermeyen plaklar ve lezyon kenarlarından alınan kıllardaki karakteristik ünlem işareti tipiktir. Bununla beraber AA'nın ayırıcı tanısında, trikotilomani, tinea kapitis, erken dönem lupus eritematosus, konjenital triangüler alopesi, alopesi neoplastika, postfebril alopesi, sifilitik alopesi, postpartum alopesi, anagen-telogen efluvium ve toksik alopesi düşünülmelidir.^{1,3,6,9,}

AA'da spontan iyileşme şansı özellikle saçlı deride %25' den daha az tutulum gösteren formlarda yüksektir ve bu hastalarda elde edilen başarının terapötik etkinliğe mi yoksa spontan iyileşmeye mi bağlanacağı tartışmalıdır.⁵ Tosti ve ark³⁴ SADBE, DCP, minoksidil ve plasebo ile tedavi edilen, %40' dan daha az tutulumu olan 119 hastada, hem tedavi metodları arasında hem de plasebo grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.³⁰ Tedavinin etkinliği, ancak kötü prognoz kriterlerine sahip hastalarda anlaşılabilir. AA'da tedavi sırasında neden bazı plakların bir kaç haftada iyileşip, bazılarının ise tüm tedavi seçeneklerine direnç gösterdikleri bilinmemektedir.

Topikal, intralezyoner veya sistemik steroidler en sık kullanılan tedavi seçenekleridir. Topikal kullanım genellikle çok etkili olmamaktadır. Folikülit, akneiform lezyonlar, nadiren telenjektazi ve atrofi tedavi sırasında gözlenen yan etkilerdir. Oklüziv kullanımda da kortikosteroide bağlı folikülit sık gözlenen bir komplikasyondur. Intralezyoner enjeksiyon, ancak sınırlı tutulumu olan formlarda etkilidir ve enjeksiyon sırasında ağrı sık görülür. Ayrıca, atrofi geliştirme riski mevcuttur. Sistemik emilime bağlı plazma kortizol seviyelerinde azalma da bildirilmiştir. Hızlı progresyon gösteren ve yaygın AA formlarında kullanılan sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Unger ve Winter, oral prednizonla tedavi edilen hastalarda komplikasyonların daha ciddi ve sık görüldüğünü, bu nedenle sistemik steroidlerin intramüsküler kullanımını önermektedirler. Sistemik steroidlerin kullanımı sırasında görülen komplikasyonlar; diabet, osteoporoz, hipertansiyon, stria, akne, hipertrikoz, psödoakantozis nigrikans, katarakt, kilo artışı ve psikoza kadar gidebilen psikolojik bozukluklardır. Steroidin bırakılmasını takiben rekürrens sıklıkla gözlenmektedir.^{1,3,6,9,13,25}

AA tedavisinde, UV-B ile yapılan fototerapi yer almasına rağmen, sistemik veya lokalize PUVA daha sık kullanılmaktadır. PUVA ile kozmetik yanıt genellikle 1 yıl içinde alınmaktadır. Hastalığın AA formunda ve total vücut radyasyonu alanlarda daha iyi yanıtlar bildirilmektedir. Tedavi sırasında bulantı en sık rastlanan komplikasyon olmakla birlikte pigment değişiklikleri, UVA' ya bağlı dejenerasyon, kanser ve katarakt riski de mevcuttur. PUVA' nın immünomodülatör mekanizmayla etkili olduğu düşünülmektedir. Dolaşımda bulunan T helper ve lezyonal LH sayısını azalttığı gösterilmiştir.^{1,3,6,9,13,25}

Antihipertansif bir ilaç olan minoksidilin topikal ve sistemik kullanımıyla değişik başarı oranları bildirilmektedir. Etki mekanizması bilinmemesine rağmen, immünosupresif özellikleri, keratinositler üzerinde mitojenik etki veya periferik vazodilatatör yoluyla etkili olduğu sanılmaktadır.^{1,3,6,21,34}

AA tedavisinde, potent bir immünoşpresif ajan olan sikloşporin de topikal veya sistemik olarak kullanılmış ve oldukça farklı başarı oranları bildirilmiştir. Sikloşporinin, nonimmünoşojik olarak kıl folikülüne direkt etkiyle ya da immünoşojik olarak T helper lenfositlerinin inhibisyonuyla etkili olduğu düşünölmektedir.^{1,3,6,35,36}

AA tedavisinde kullanılan diğer tedavi seğenekleri arasında zinc sulfat, dapson ve topikal nitrojen mustard, timopentin, interferon alfa, yer almaktadır.^{3,6,13,25}

Bütün bu tedavi seçeneklerinin etki mekanizması immün yanıtın şpresyonu esasına dayanmaktadır. Bununla birlikte hücreşel immün yanıtta bir defektin, hastalığın ciddi formlarında etyopatogeneşde yer aldığına dair kanıtlar da mevcuttur.³

Hastalara psikiyatrik yaklaşım da önemlidir. Hastalarda, anksiyete ve depresyon sık gözlendiği için antidepresan tedavi de gerekli olabilmektedir. Bir çalışmada, imipramin tedavisi alan hasta grubunda, plasebo grubuna göre 6 ay içinde klinik olarak anlamlı derecelerde saç gelişimi elde edilmiştir. Bazen hastalara sadece telkinde bulunmak bile yeterli olabilmektedir.^{6,19}

AA'da iritan ajanların kullanımı eski bir tedavi yöntemidir. Bu amaçla fenol, kantaridler, nikotinik asit deriveleri ve antralin kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda primer iritan dermatitten ziyade allerjik kontakt dermatitin saç gelişimi için gerekli olduğu belirtilmektedir. Antraline bağlı saç gelişiminin iritan özelliğinden daha farklı bir mekanizmayla sağlandığı ileri sürölmektedir.^{3,37,38}

AA'da topikal duyarlandırıcılarla allerjik kontakt dermatit elde edilmesi, topikal immünoterapi olarak adlandırılmaktadır ve son zamanların en popüler tedavi metodlarından biridir. Hastalarda gözlenen, çeşitli topikal duyarlandırıcılarla elde edilen gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonu, terapötik etkiyi sağlamaktadır.³⁹ Kontakt allerjenlerle elde edilen gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonu, spesifik ve nonşpesifik T şpresör hücre yanıtı ile sonuçlanır. AA'da

en etkili tedavi seçeneği olarak değerlendirilen topikal immünoterapi, özellikle yaygın ve kronik formlarda önerilmektedir.^{1,6,25,40}

Saçlı deride allerjik kontakt dermatit indüksiyon ve idamesi, AA'da etkili bir tedavi seçeneği olarak ilk defa Rosenberg ve Drake tarafından, DNCB kullanılarak tanımlanmıştır. Farklı yapılarıdaki kontakt allerjenlerle benzer sonuçların elde edilmesi, spesifik bir farmakolojik mekanizmadan ziyade, tüm bu allerjenlere karşı gelişen ortak bir T hücre bağımlı immün yanıtı bağlanmaktadır. Topikal immünoterapinin; antijenik yarışma yoluyla kıl folikülüyle ilişkili olduğu varsayılan antijenin eliminasyonunu sağlayarak veya spesifik olmayan supresör T hücrelerinin inhibitör etkisi yoluyla olduğu düşünölmektedir. Kontakt allerjenler foliküler keratinositler tarafından proinflatuar sitokinlerin salınmasıyla da ilişkili olabilir.^{13,21,25,41}

Allerjik kontakt dermatit sırasında ortaya çıkan büyüme faktörleri kıl matriks hücrelerini uyarıyor olabilir.²²

Topikal duyarlandırıcılar, antijenik yarışma yoluyla yeni bir T hücre popülasyonunun deriye gelmesini sağlayarak şüpheli antijenin eliminasyonunu sağlarlar. Topikal duyarlandırıcıların etkili olabilmeleri için; ICAM1 düzeyini düşük tutmaları, peribulbar lenfosit infiltrasyonunu azaltmaları ve immün yanıtı AA'dan sorumlu antijenden uzaklaştırmaları gerekmektedir.^{42,43} Gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonunun spesifik olmayan bir şekilde sistemik supresyonu esasına dayanan topikal duyarlandırıcılar, sadece alttaki olayı suprese ettikleri için, tedavi spontan remisyon elde edilene kadar, yavaş bir şekilde her bir uygulama arasındaki süreyi uzatarak sürdürölmelidir. Bu şekilde nüksün daha az göröldüğu bildirilmektedir. Saç gelişimi ortalama 6 ay içinde görölmektedir. Topikal immünoterapi için kullanılan topikal duyarlandırıcılar; DNCB, DCP, squarik asit dibutil ester (SADBE) ve antralindir.^{6,13,25,42,43}

Topikal duyarlandırıcıların haftada bir kullanılarak kaşıntılı, eritem ve deskuamasyonla karakterize orta şiddette ekzema elde edilmesi istenen bir durumdur. Ancak bazen daha

şiddetli reaksiyonlar; veziküler, bölgesel lenfadenopati, ürtiker, eritema multiforme benzeri yan etkiler görülebilmektedir. Topikal veya sistemik steroidler bu yan etkilerin tedavisi için gerekli olabilmektedir. Tedavi sırasında bu yan etkilerin dışında, tolerans fenomeni gelişmektedir. Tolerans fenomeni, saç gelişimi sırasında nüks ortaya çıkması ve uygulanan ajanın konsantrasyonunun artırılmasına rağmen, ekzematize bir reaksiyonun elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. Tedavi sırasında görülen bu yan etkilerin dışında, bu ajanların uzun sürede ortaya çıkan yan etkileri de vardır. DNCB mutajenik özelliğe sahiptir. DCP kendisi mutajenik değildir ancak prekürsörleri ve fotokimyasal ara ürünleri mutajeniktir. Topikal immünoterapi uygulanan hastalar, mutajenik etki nedeniyle, tümör gelişimi yönünden uzun süre takip edilmelidir.^{1,3,13,20,25,43,44}

AA'da son zamanlarda topikal ajanların kendi aralarında ya da sistemik ajanlarla birlikte kullanımıyla daha hızlı ve yüksek oranlarda saç gelişimi elde edildiği bildirilmektedir.³⁴

AA'da, daha az yan etkiye sahip, uygulanması kolay, ucuz ve kısa süreli tedavi arayışları devam etmektedir. Son yıllarda, yüzeysel uygulanan krioterapiden elde edilen yüksek başarı oranları, bu alanda yeni bir seçeneği gündeme getirmiştir.¹¹ Kriyoterapinin etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Olası etki mekanizmaları olarak; kriyoterapinin immünomodülatör etkisi, alopesik alandaki kan dolaşımını artırıcı etkisi ya da plasebo etkisi ileri sürülmektedir.⁴⁵

Bu çalışma, uygulanması kolay, ucuz ve az yan etkiye sahip bir yöntem olan kriyoterapinin AA'daki klinik etkinliğini araştırmak amacıyla yapıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na müracaat eden klinik olarak AA tanısı alan 39 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların, son bir ay içerisinde AA için sistemik veya topikal tedavi almamış olmasına ve anamnezlerinde kriyoglobülinemi ve soğuk ürtikeri öyküsü olmamasına dikkat edildi. Hastalarda, hastalığın ortaya çıkış yaşı, hastalığın süresi ve nüks öyküsü sorgulandı. Ayrıntılı anamnezlerinde kendilerinde ya da ailelerinde atopi (bronşial astım, allerjik rinit, atopik dermatit, ürtiker) ve ailelerinde AA öyküsü olup olmadığı da araştırıldı. Dermatolojik muayeneleriyle AA'nın lokalizasyonu, tipi ve şiddeti ayrıntılı olarak kaydedildi. Tedavideki değişikliği daha iyi karşılaştırmak amacıyla, tüm hastaların tedavi öncesi resimleri alındı. Hastalarda, prognostik faktörlerden biri olan tırnak tutulumunun olup olmadığı ayrıntılı değerlendirildi. AA'ya eşlik eden hastalıklar yönünden sistemik muayeneleri ve rutin laboratuvar tetkikleri yapıldı.

Hastalara, haftada 1 kez olmak üzere, toplam 4 kez kriyoterapi uygulaması yapıldı. Kriyoterapi, sıvı azot (liquid nitrogen) ile pamuk uçlu aparey kullanılarak uygulandı. Her uygulamada, 2-3 saniye sürecek yüzeysel bir donma elde edildi ve çift donma-erime siklusu yapıldı (Resim 1). AU'li hastalarda kriyoterapi, sadece baş saçlı derisine uygulandı. Haftada 1 kez yapılan toplam 4 uygulama sonrasında, seanslara iki haftada 1 uygulama şekilde, saç gelişimi elde edilene dek devam edildi. Hastalar, tedavi süresince 15 günlük aralarla tedavi ve kontrolleri yapıldı ve değişiklikler ayrıntılı olarak kaydedildi. 4 Ay sonunda düzelme saptanmayan hastalarda, tedavi sonlandırıldı. Çalışma süresince, hastalara AA tedavisine etki edebilecek sistemik veya topikal hiçbir ek ilaç uygulanmadı.

Hastaların klinik değişimleri şu kriterlere göre yapıldı. Klinik olarak terminal ve lanuginoz tipte kılların gelişerek alopesik alanın %90' ından fazlasını kapatması tam iyileşme; alopesik alanın %50' sinden fazlasını kapatacak şekilde terminal ve lanigunoz kıl gelişimi ise parsiyel iyileşme olarak kabul edildi. Lezyonlarda %50' nin altındaki kıl gelişimi, herhangi bir değişiklik olmaması veya lezyonlarda artma yanıtızlık olarak değerlendirildi.

Tedavi ile elde edilen sonuçların, cinsiyet, yaş, hastalığın ortaya çıkış yaşı, süresi, hastalığın tipi, şiddeti, lokalizasyonu ve aktif dönemde olup olmaması, nüks ve atopi öyküsü, tırnak tutulumu ve ailede AA yks ile ilişkisi araştırıldı.

Cinsiyet, hastalığın ortaya çıkış yaşı (puberte öncesi/sonrası), süresi, hastalığın tutulum şiddeti (%25'in altı ve üstü), ailede AA yks, nüks, atopi öyküsü ve tırnak tutulumunun tedavi sonuçlarında anlamlı bir farka neden olup olmadığını saptamak amacıyla istatistiksel yöntem olarak, Fisher' in kesin khi-kare testi uygulandı.



Resim 1. Kriyoterapinin uygulanma şekli ve elde edilen yüzeyel donma.

BULGULAR

Çalışma grubundaki hastalar, cinsiyet, yaş, hastalık süresi, AA'nın klinik tipi ve yerleşim yeri, spontan remisyon, aktif dönemde olup olmadığı, nüks, tırnak tutulumu, ailede AA öyküsü, hastanın kendisinde ve ailesinde atopi öyküsü, tedaviye yanıt, tedavi sonrası nüks gelişimi ve takip süresi Tablo 1' de ayrıntılı olarak verilmektedir. Olguların 3' ü dışında diğer hastaların hepsinde, önceden AA nedeniyle değişik tedavilerin kullanıldığı saptandı.

Çalışmaya alınan toplam 39 AA hastasının 16' ı kadın, 23' ü erkek idi. Yaşları 6 ile 42 arasında değişen hastaların ortalama yaşı 24.0 yıl olarak saptandı. Olguların 14' ü puberteden önce, 25' i puberteden sonra ortaya çıkmıştı. Hastalık süreleri 1 ay ile 20 yıl arasında değişiyordu. Olguların 21' inin hastalık süresi 1 yıldan kısa, 18' inin ise 1 yıldan uzundu. Ortalama hastalık süresi 2.3 yıl olarak saptandı. Olguların klinik tutulumu; 23 (%59) AA, 7 (%17.9) ofiyazis, 6 (%15.4) AT ve 3 (%11.1) AU şeklinde idi. Klinik tutulumu AA şeklinde olan hastaların, 11' inde yerleşim yerinin sakal olduğu gözlenirken, 12' sinde lezyonların saçlı deride olduğu saptandı. AA grubundaki 23 hastanın 20' sinde tutulum oranı %25' in altında idi.

Olguların 14 (%35.9)' ünde atopi öyküsü veya bulguları saptandı. Atopi birikteliği gösteren 14 AA'lı olgunun 8 (% 57.1)' inin hastalık süresi 1 yıldan uzundu. 14 Olgunun 12 (%85.7)' sinde hastalığın tutulum şiddeti %25' in üstünde (1 AU, 2 AT, 3 ofiyazis ve 6 AA) idi. Hastalığı puberte öncesi başlayan toplam 15 olgunun 7 (%46.7)' sinde AA ile atopi birikteliği saptandı.

Olguların 7 (%17.9)' sinde saptanan tırnak değişikliklerinin daha çok küçük çukurcuklanmalar tarzında ya da çizgilenmeler şeklinde olduğu gözlendi. Hastaların 27 (%69.2)' sinde nüks öyküsü vardı. Ailede AA öyküsü, 6 (%15.4) olguda mevcuttu. Yapılan sistemik muayene ve laboratuvar değerlendirmelerinde AA'ya eşlik eden başka sistemik hastalık saptanmadı. Hastaların genel klinik ve demografik özellikleri Tablo 2' de özetlenmektedir.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

No	A.S.	Cins	Yaş	Süre	Tip	Bölge	Spont Rem	Aktif Dönem	Nüks Öykü	Tırnak T.	Aile Öykü	Atopi Öykü	Ted. Yanıt	Takip Nüks	T. Süresi (Ay)
1	D.İ.	E	35	5 yıl	AA*	Sakal	+	+	+	-	-	-	Yok	-	4
2	Ö.D.	E	25	2,5 yıl	AA*	Sakal	-	+	+	-	-	-	Tam	-	6
3	F.T.U.	K	6	3 ay	AA*	Saçlı Deri	-	+	-	-	-	+	Tam	+	24
4	S.A.	E	12	1 ay	AA*	Saçlı Deri	-	+	-	-	-	-	Tam	-	4
5	E.Ç.	K	10	3 ay	AA*	Saçlı Deri	-	+	-	-	-	+	Tam	+	24
6	H.D.Ş.	K	12	3 yıl	Ofiyazis	Saçlı Deri	+	-	+	-	-	+	Yok	-	24
7	S.Y.	E	9	1 yıl	Ofiyazis	Saçlı Deri	-	-	+	-	-	+	Tam	-	6
8	S.Y.	E	16	7 yıl	AT	Saçlı Deri	-	-	+	+	-	-	Parsiyel	+	24
9	A.A.	K	8	3 yıl	Ofiyazis	Saçlı Deri	+	-	+	-	-	+	Parsiyel	-	6
10	A.D.	E	23	1 yıl	AT	Saçlı Deri	+	+	+	+	+	+	Yok	-	4
11	E.Ç.	E	20	3 ay	AA*	Sakal	+	+	+	-	-	-	Parsiyel	+	6
12	E.T.	E	32	3 ay	AA*	Sakal	-	+	-	-	-	-	Parsiyel	-	4
13	E.A.	E	32	1 yıl	AA*	Sakal	+	+	+	-	-	-	Yok	-	4
14	T.K.	E	20	1 yıl	AU	-	-	-	+	+	-	+	Yok	-	4
15	A.I.A.	E	41	6 ay	AA*	Sakal	-	-	+	-	-	+	Tam	-	6
16	M.D.	E	21	2 ay	AT	Saçlı Deri	+	-	+	+	+	-	Yok	-	4
17	E.Ç.	E	30	1 yıl	AA*	Sakal	-	-	+	-	-	+	Tam	-	6
18	B.K.	E	33	2 ay	AA*	Sakal	-	+	-	-	-	+	Parsiyel	-	4
19	S.S.	E	30	1 ay	AA*	Saçlı Deri	-	+	-	-	-	-	Tam	-	4
20	M.A.	E	32	10 ay	AA*	Sakal	+	-	+	-	-	-	Parsiyel	-	6
21	O.A.	E	21	2 ay	AA*	Saçlı Deri	-	+	-	-	-	-	Tam	-	6

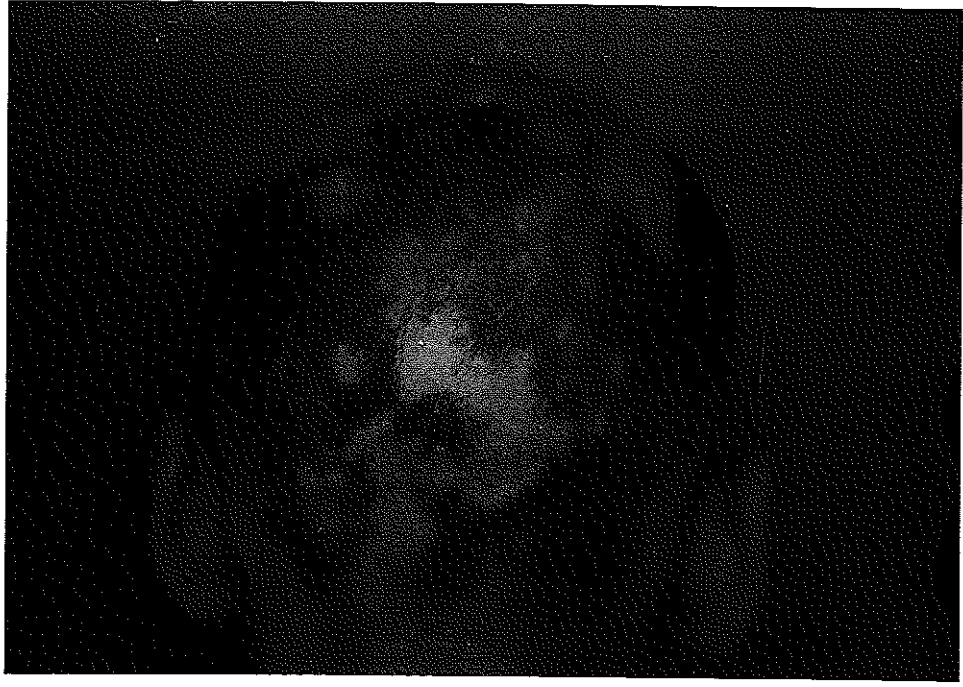
No	A.S.	Cins	Yaş	Süre	Tip	Bölge	Spont Rem	Aktif Dönem	Nüks Öykü	Tırnak T.	Aile Öykü	Atopi Öykü	Ted. Yanıt	Takip Nüks	T. Süresi (Ay)
22	M. O.	K	30	9 ay	Ofiyazis*	Saçlı Deri	-	-	-	-	-	-	Tam	-	4
23	K. A.	K	24	10 yıl	AT	Saçlı Deri	+	-	+	-	+	-	Tam	-	6
24	M. A.	K	42	1 yıl	AU	-	+	-	+	-	-	-	Yok	-	4
25	M. B.	K	26	10 ay	AT	Saçlı Deri	+	+	-	-	+	-	Parsiyel	-	6
26	Ş. Ö.	K	26	1 yıl	AA*	Saçlı Deri	+	+	+	-	-	-	Tam	-	6
27	G. G.	K	41	10 yıl	AU	-	+	-	+	+	-	-	Yok	-	4
28	Y. P.	K	33	20 yıl	AT	Saçlı Deri	+	-	+	-	-	+	Yok	-	6
29	V. U.	E	18	4 yıl	AA	Saçlı Deri	+	+	+	-	-	-	Tam	-	6
30	S. A.	K	40	3 ay	AA	Saçlı Deri	+	+	+	-	-	+	Tam	-	6
31	S. B.	K	20	4 ay	Ofiyazis	Saçlı Deri	-	+	+	-	-	-	Tam	-	6
32	B. D.	E	18	4 yıl	Ofiyazis	Saçlı Deri	-	-	+	-	-	-	Parsiyel	-	6
33	S. T.	K	31	6 yıl	AA	Saçlı Deri	+	+	+	-	+	+	Tam	-	6
34	T. Y.	K	12	3 ay	Ofiyazis	Saçlı Deri	-	+	-	-	-	-	Parsiyel	-	6
35	A. G.	E	11	8 ay	AA*	Saçlı Deri	-	+	+	+	-	+	Parsiyel	-	6
36	M. G.	E	13	6 ay	AA*	Saçlı Deri	+	+	+	-	+	-	Parsiyel	-	6
37	R. S.	E	37	2 ay	AA*	Sakal	-	+	+	-	-	-	Parsiyel	-	2
38	Z. Ö.	E	35	2 ay	AA*	Sakal	-	+	-	-	-	-	Parsiyel	-	2
39	F. Ö.	K	10	2 ay	AA	Saçlı Deri	-	+	-	+	-	-	Parsiyel	-	2

A.S.; Adı soyadı, H. Süresi; Hastalık süresi, Tip; AA'nın klinik tipi ve tutulum şiddeti, (*); Tutulum alanı %25' in altında, Bölge; AA'nın lokalizasyonu, Spont Rem; Spontan remisyon öyküsü, Aktif Dönem; Hastalığın yayılma döneminde olması, Nüks Ö; AA'nın nüks edip etmediği, Tırnak T; AA'ya eşlik eden tırnak değişikliği, Aile Ö; Ailede AA'lı başka hasta olup olmadığı, Atopi Ö; Olguda atopi bulguları veya öyküsünün varlığı, Ted. Yanıt; Kriyoterapi ile elde edilen sonuçlar, Takip Nüks; Tedavi sonrasında nüks gelişip gelişmediği., Takip Süresi; Hastaların tedavi ve sonrasında izlem süresi.

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Hasta Grubu (n=39)	%
Kadın / Erkek	16/23	
Yaş Ortalaması (yıl)	23.97 (6-42)	
Hastalık Süre ortalaması (yıl)	2.28(1 ay - 20 yıl)	
1 yıldan kısa	21	53.8
1 yıldan uzun	18	46.2
Ortaya çıkış Dönemi		
Puberte öncesi	15	38.5
Puberte sonrası	24	61.5
Alopesinin Şiddeti		
Tutulum Oranı %25' in altı	20	51.3
Tutulum Oranı %25' in üstü	19	48.7
Alopesinin Tipi		
Alopesia Areata	23	59.0
Ofiazis tipi	7	17.9
Alopecia totalis	6	15.4
Alopecia Universalis	3	7.7
Tırnak tutulumu	7	17.9
Nüks Öyküsü	27	69.2
Ailede AA Öyküsü	6	15.4
Atopi Öyküsü	14	35.9

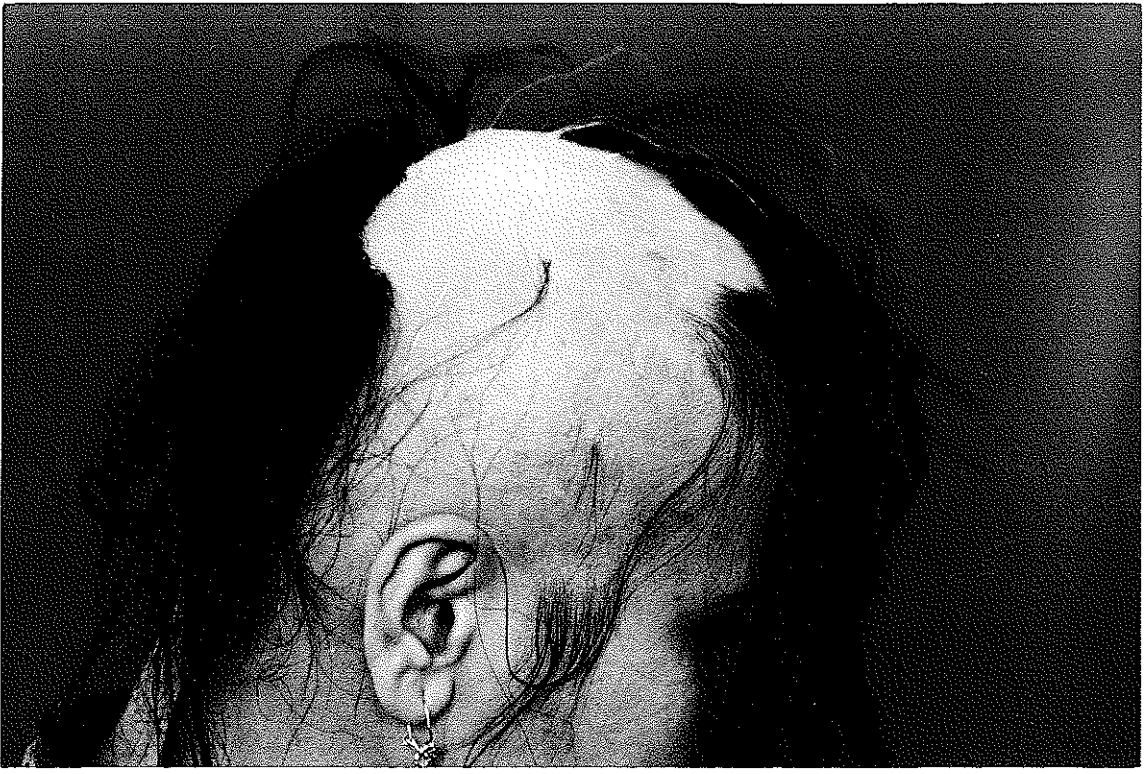
Kriyoterapiyle 4 haftalık uygulamadan sonra, hastalara her 15 günde bir idame tedavi uygulanırken, aynı zamanda kontrolleri de yapıldı. Toplam 39 hastadan 30' unda (%76.9) tam (%41) veya kısmi (%35.9) iyileşme saptandı (Resim 2, 3, 4 ve 5).



Resim 2. Yedi No' lu olgunun tedavi öncesi görünümü.



Resim 3. Yedi No' lu olgunun tedavi sonrası görünümü.



Resim 4. Yirmi üç No' lu olgunun tedavi öncesi görünümü.



Resim 5. Yirmi üç No' lu olgunun tedavi sonrası görünümü.

Tam veya kısmi iyileşme oranı, kadınlarda %81.2 ve erkeklerde %78.3 idi. Cinsiyet gruplarında tedaviye yanıt açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0.05$). Hastalığı puberte öncesi başlayan grupta %86.7 tam veya kısmi iyileşme gözlenirken, puberte sonrası grupta %70.8 olarak saptandı. Hastalığın ortaya çıkış dönemine göre klinik yanıt açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($P<0.05$). Hastalık süresi 1 yıldan kısa olan grupta %95.2' lik bir iyileşme elde edilirken, bu oran 1 yıl üzerinde olanlarda %61.1 idi. Hastalık süresine göre hastalar değerlendirildiğinde, 1 yıldan kısa hastalık süresine sahip olanlarda tedaviye yanıtın, 1 yıldan uzun hastalık süresine sahip olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($P<0.01$). Tutulum oranı %25' i geçmeyen 20 olgunun %90' ında tam-kısmi iyileşme elde edilirken, %25' in üzerinde tutulumu olan 19 olguda %63.2' lik bir iyileşme oranı elde edildi. Hastalar klinik tutulum açısından değerlendirildiğinde yaygın tutulum gösteren hastalarda düşük başarı oranları elde edildi ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). AA tipinde %91.3, Ofiyazis tipinde %85.7, AT'de %50 iyileşme gözlemlendi. AU'li olgularda ise olumlu bir yanıt gözlenmedi. AA'da, saç lokalizasyonu gösteren 12 hastanın tümünde tam veya kısmi iyileşme elde edilirken, sakal lokalizasyonu gösteren 11 hastanın 9 (%81.8)' unda başarı gözlemlendi. Aktif dönemde olduğu saptanan 24 hastada, kısmi ve tam başarı oranı %87,5 iken, aktif dönemde olmayan hastalarda %60 oranında başarı elde edildi.

Nüks öyküsü olan 27 olgunun 18 (%66.6)' inde tam veya kısmi iyileşme saptanırken, nüks öyküsü olmayan 12 hastanın tümünde başarı elde edildi. Bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$).

Ailede AA öyküsü olan 6 hastanın 4 (%66.6)' ünde iyileşme saptandı. Ailede AA öyküsü olmayan gruba göre anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0.05$).

Atopi bulguları veya öyküsüne sahip 14 olgunun 10 (%71.4)' unda iyileşme gözlenirken, atopi bulgularına sahip olmayan hastalarda %80 oranında iyileşme saptandı. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$).

Tırnak değişikliği saptanan hastalarda ise başarı oranı %42.8 olarak tesbit edildi. Tırnak değişikliğine sahip olmayan hasta grubunda %84.4 oranında başarı gözlemlendi. Gruplar arasında anlamlı derecede fark saptandı ($P<0.05$).

Tedavi sonrası hastaların izlem süresi, 4 ay ile 2 yıl arasında değişiyordu. Takip edilen hastaların yapılan kontrollerinde 2' si tam 2' si kısmi yanıtı olmak üzere toplam 4 olguda (%13.33) nüks gözlemlendi. Bu olguların tümü kriyoterapi uygulaması bırakıldıktan sonraki takip sırasında saptandı. Nüks gözlenen hastalara tekrar 4 hafta süreyle haftada bir ve daha sonra 2 haftada bir olmak üzere ortalama 3-4 ayda yanıt elde edildi.

Tedavi uygulanan olguların hemen hemen tümünde, uygulama sırasında ortaya çıkan ve kısa bir süre devam eden, yanma, kaşıntı hissi ve eritem dışında yan etkiye rastlanmadı. Uygulamadan 1 hafta sonraki kontrolde, uygulama alanında hafif derecede desquamasyon ve hiperpigmentasyon gözlemlendi.

Kriyoterapiyle elde edilen sonuçlar ayrıntılı olarak Tablo 3' de verilmektedir.

Tablo 3. Tedavi sonrası elde edilen sonuçlar

	İyileşme			Yanıtız (%)
	Toplam (%)	Tam (%)	Kısmi (%)	
Cinsiyet				
Kadın (n=16)	12 (75.0)	8 (50.0)	4 (25.0)	4 (25.0)
Erkek (n=23)	18 (78.3)	8 (34.8)	10 (43.5)	5 (21.7)
Toplam (n=39)	30 (76.9)	16 (41.0)	14 (35.9)	9 (23.1)
Puberte öncesi (n=15)	13 (86.7)	6 (40.0)	7 (46.7)	2 (13.3)
Puberte sonrası (n=24)	17 (70.8)	10 (41.7)	7 (29.2)	7 (29.2)
Hastalık Süresi				
1 yıldan kısa (n=21)	20 (95.2)	10 (42.8)	11 (52.4)	1 (4.8)
1 yıldan uzun (n=18)	10 (55.6)	7 (38.8)	3 (16.7)	8 (44.4)
Alopesinin Tutulum Oranı				
Tutulum %25'in altı (n=20)	18 (90.0)	10 (50.0)	8 (40.0)	2 (10.0)
Tutulum %25'in üstü (n=19)	12 (63.2)	6 (31.6)	6 (31.6)	7 (36.8)
Alopesinin Tipi				
Alopesia Areata (n=23)	21 (91.3)	12 (52.2)	9 (42.9)	2 (8.7)
Ofiazis tipi (n=7)	6 (85.7)	3 (42.8)	3 (42.8)	1 (14.3)
Alopesia totalis (n=6)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)
Alopesia Universalis (n=3)	-	-	-	3 (100)
Ailede AA öyküsü				
Ailede AA öyküsü olan (n=6)	4 (66.6)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
Ailede AA öyküsü olmayan (n=33)	26 (78.8)	14 (42.4)	12 (36.4)	7 (21.2)
Atopi Öyküsü				
Atopi öyküsü olan (n=14)	10 (71.4)	7 (50.0)	3 (21.4)	4 (28.6)
Atopi öyküsü olmayan (n=25)	20 (80.0)	9 (36.0)	11 (44.0)	5 (20.0)
Tırnak Tutulumu				
Tırnak tutulumu olan (n=7)	3 (42.8)	-	3 (42.8)	4 (57.2)
Tırnak tutulumu olmayan (n=32)	27 (84.4)	16 (50.0)	11 (34.4)	5 (15.6)
Nüks Öyküsü				
Nüks öyküsü olan (n=27)	18 (66.6)	10 (37.0)	8 (29.6)	9 (33.3)
Nüks öyküsü olmayan (n=12)	12 (100)	6 (50.0)	6 (50.0)	-

TARTIŞMA

AA, hayatı tehdit eden bir hastalık seyir gösteren olgularda yaratmış olduğu kozmetik sorun, hastalarda psikolojik sorunlara hatta kişinin kendine olan güvenini kaybetmesine bile neden olabilmektedir. Hastalığı tetikleyen bir faktör olarak stresten söz edilmesi, hastalarda suçluluk hissine de neden olabilmektedir. Hastalara öncelikle hastalığı anlatılmalı ve kozmetik açıdan kabul edilebilir saç gelişiminin 2-3 yıl alabileceği belirtilmelidir. Bu yüzden hastalara tıbbi tedavi yanında ruhsal açıdan yaklaşım da önemlidir.¹³

AA'lı hastalarda uygulanan tedavinin hastalığın seyrini değiştirdiğine dair kanıtlar bulunmamaktadır. Uygulanan tedavi ancak, olayı başlatan immünolojik hasarı baskılamaktadır. Bu yüzden ciddi tutulumu olan hastalarda tedavi, yeterli saç gelişimi elde edilene kadar tedavi uygun aralıklarla sürdürülmelidir. Bu nedenle, uygulanan tedavinin güvenilir olması gerekmektedir.¹³

AA'da her iki cinsin eşit sıklıkta tutulduğu bilinmektedir. Çalışmamızda kadın erkek oranı 1/1,4 olarak saptandı. Cinsiyet farkı, prognostik bir faktör gibi görünmemesine rağmen, DNCB uygulanarak tedavi edilen hastalarda saç gelişiminin kadınlarda daha iyi olduğu da bildirilmektedir.^{1,10,46} Çalışmamızda, tedaviye yanıt açısından cinsiyetin prognostik faktör olduğunu gösteren bir bulgu saptanmadı.

AA, daha çok çocukluk ve genç erişkin dönemde sık gözlenmektedir. Çalışma grubumuzda, olguların yaşları 6-42 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 24.0 idi. Puberte öncesi başlangıç hastalarımızın %38.5' inde gözlemlendi. Bu grupta elde ettiğimiz toplam başarı oranı

%86.7 idi. Puberte öncesi yaygın tutulum saptanan AA'da prognozun kötü olduğunu bildiren bir çok çalışma mevcuttur ve genellikle tedaviye dirençli kabul edilmektedirler. Bununla birlikte, tersini savunan çalışmalarda mevcuttur.^{1,15,40,41} Çalışmamızda da puberte öncesi dönemde de yüksek başarı oranı elde ettik. Ancak puberte öncesi olguların yaklaşık yarısının, 1 yıldan kısa bir hastalık süresine sahip olması başarı oranını etkilemiş olabilir.

Hastalık süre ortalamasının, prognozu olumsuz yönde etkileyen önemli faktörlerden birisi olduğu bildirilmektedir. Ancak hastalık süresinin klinik iyileşmeyle ilişkisiz olduğu da bildirilmektedir.^{1,15,40} Çalışma grubumuzda hastalık süresi 1 yıldan az olan hasta grubunda başarı oranını, 1 yıldan uzun hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk.

AA'nın tutulum şekli de, tedaviye yanıtı belirleyen prognostik kriterlerden birisidir.^{1,15} Ancak hastalığın yaygın klinik formunun, tedaviye yanıtla ilişkisiz olduğu da bildirilmektedir.⁴⁰ Çalışmamızda, tutulum oranı %25' in altında olan hastalardaki başarı oranını, %25' in üstündeki hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Hastalık tipine göre ise, AA tipinde başarı oranı, diğer tiplere (ofiyazis, AT ve AU) göre belirgin olarak yüksek saptandı. AA'nın yaygın tutulumunun ise tedaviye yanıtı azalttığı gözlemlendi.

Atopik dermatitle AA'nın birlikteliği ülkeden ülkeye belirgin değişiklik göstermektedir. Hollanda'da ailesel ve kişisel atopi öyküsü %52 iken, Danimarka'da bu oran %1 dir.³ Bizim çalışma grubumuzda, atopi sıklığı %35.9 olarak saptanmıştır. AT'li çocuk hastalarda ekzema ve astım insidansı daha yüksek bulunmuştur.³ AA ile atopi birlikteliği, Ikeda sınıflamasında Tip II' ye denk gelen ve %75 oranında AT ile sonuçlanan bir klinik formdur. Rook, atopinin eşlik ettiği AA'lı hastalarda başlangıcın daha erken olduğunu, daha şiddetli bir klinik tutulumuna sahip olduğunu ve daha uzun bir klinik seyir gösterdiğini belirtmektedir.⁷ Bununla birlikte atopinin AA için bir prognostik faktör olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹⁵ Çalışmamızda, AA ile atopi birlikteliği saptanan hastalarda, hastalığın daha erken ortaya çıktığını, kronik seyir gösterdiğini

ve şiddetli seyir göstermeye yatkın olduğunu saptadık. Atopili hastalarda elde edilen kısmi veya tam iyileşme oranı, atopili olmayan gruba göre anlamlı bir farklılık göstermedi. Bu durum, hastaların büyük bir kısmının puberte öncesi dönemde olmaları ile açıklanabilir. Ya da AA ile atopi birlikteliğinin olumsuz prognostik olmadığına işaret etmektedir.

Ailede AA öyküsü de kötü prognoz kriterlerinden birisi olarak kabul edilmektedir.^{1,15,25} Hastalarımızın %15.4'ünde ailede AA öyküsü saptanmıştır. Ailede AA öyküsüne sahip hastalarla, aile öyküsü olmayan hastalar arasında klinik başarı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

AA'lı hastalarda, tırnak tutulumu %7 ile 66 arasında değişen oranlarda görülmekte ve kötü prognoz kriteri olarak değerlendirilmektedir.^{6,15} Hastalarımızın %17.9'unda tırnak tutulumu saptandı. Tırnak tutulumu daha çok küçük çukurlanmalar tarzında ya da düzensiz çizgilenmeler tarzındaydı. Tırnak tutulumu saptanan hastalardaki başarı oranı, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı.

Nüks öyküsü, hastalarımızın 27 (%69.2)'sinde vardı. Nüks öyküsü olan hastalarımızda, başarı oranını %70.4 olarak bulurken, nüks öyküsü olmayan 12 hastamızda bu oran %100 idi. Gruplar arasındaki tedavi sonuçları arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlı idi. AA'lı hastalarda sık nüks gözlenmesi, kötü prognoz kriteri olarak değerlendirilmektedir.¹

Topikal immünoterapi ile başarı elde edilme süresi 4 ile 32 hafta arasında değişmektedir.⁴⁷ Çalışmamızda, klinik başarı, 3 ile 6 ay arasında değişen sürelerde elde edildi. Tedaviyle saç gelişimi elde edilmişken, tedavi sonrası saç kaybı gözlenen hastalarda, 2. kür aynı tedavi uygulanarak, daha kısa sürede hızlı bir saç gelişiminin elde edildiği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası nüks gözlediğimiz 4 hastada daha önce yapılan uygulamalardan daha kısa sürelerde yanıt elde edildi.

AA'da tedavi sırasında saç gelişimi elde edilmişken, tedavinin bırakılmasıyla saçların dökülmesi, spontan iyileşmeden ziyade, uygulanan tedavinin etkinliği olarak kabul edilmektedir.²⁰ Çalışmamızda tedavileri tamamlandıktan sonra takip sırasında kısmi saç gelişimi elde edilen toplam 4 hastada, tedavi ile elde edilen kıl gelişiminin kaybedildiği gözlemlendi. Bu sonuçlar, kriyoterapinin etkili olduğunu ancak, tedavinin bırakılmasıyla etkinliğinin azaldığını göstermektedir.

AA'nın puberte öncesi gelişim göstermesi, yaygın olması (AT-AU), ofiyazis tipinde olması, atrofinin eşlik etmesi, atopi öyküsü olması, hastalığın 5 yıldan daha uzun süre devam etmesi, olgunun nüks göstermesi, hastalığın hızlı progresyon göstermesi, aile öyküsünün olması ve tırnak değişikliklerinin gözlenmesi ortaya çıkması tedaviyi olumsuz yönde etkileyen faktörler olarak ileri sürülmektedir.^{1,3,6,13} AA' da hiç bir tedavi yönteminin tam tedavi edici özelliği olmadığı, ancak iyi prognoz kriterlerine sahip hastaların tedavi edilmesinin daha mantıklı bir tedavi yaklaşımı olduğunun kabul edilmesine ve nüks sıklığının da bu hastalarda daha az olduğunun bildirilmesine rağmen, kötü prognoz kriterleri taşıyan hastalarda da tedavi ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir.^{6,15,20,48} Topikal immunoterapide özellikle AA'nın ciddi formları için önerilmektedir.^{25,48} Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, kötü prognoz kriterlerine sahip olan hastalara tedavi uygulamama yönündeki önyargının gereksiz olduğunu ve tüm hastalara tedavi şansının verilmesi gerektiğini göstermektedir.

AA'da kriyoterapi, ilk kez 1986' da Huang ve ark⁴⁹ tarafından spray metoduyla uygulanmıştır. 123 Hasta üzerinde yapılan bu çalışmada ağrı ve bül oluşturacak şekilde uygulanan krioterapi ile %71.5' lik bir başarı oranı elde edilmiştir. Lei ve ark¹¹ ise, pamuk uçlu aparey ile yüzeysel bir donma elde edecek şekilde, 2-3 saniye süren çift donma-erime siklusu uygulamışlar ve 72 hastanın 70 (%97)' inde alopesik alanlarda %60' dan daha fazla oranda saç gelişimi elde etmişlerdir. Millns ve ark⁴⁵ 100 hasta üzerinde en az 2 ay süreyle açık spray ya da açık cone

tekniklerini kullanarak herbiri 5-10 saniye süren çift donma-erime siklusuyla %70 oranında orta ve mükemmel derecede yanıt elde etmişlerdir. Çalışmamızda uygulanan tedavi protokolü Lei ve ark' nin uyguladıklarıyla benzer olmasına rağmen, alınan yanıtlar farklıdır. Bunun nedeni Lei ve ark' nin tutulum oranı %25' in altında olan olguları çalışmaya dahil etmesidir. Çalışmamızda da tutulum oranı %25' i geçmeyen olgulardaki başarı oranı daha yüksek bulunmuştur.

Her ne kadar başarılı olmak için ortalama 4 seans gerektiği bildirilmişse de,⁶ saç gelişimi stabil olana kadar tedavi belli aralıklarla sürdürülmelidir.^{12,15,25} Çalışmamızda, başarı elde edilen hastalarda, ortalama 8 kriyoterapi seansı uygulandığı saptanmıştır. Tedavi bırakıldıktan sonra 2-4 hafta içinde ciddi vakalarda sıklıkla nüks gözleendiği ve uygulanacak idame tedavisi ile kıl kaybının kontrol altına alınabileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte tedaviye devam edilmesine rağmen, özellikle şiddetli klinik formlarında yeni lezyonlar gelişmeye devam edebilir.¹⁴ Hastalarımızda saç gelişimi gözlelendikten sonra iki haftada bir kriyoterapi uygulamasını idame tedavisi şeklinde sürdürdük.

Kriyoterapinin etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Olası etki mekanizmaları olarak; kriyoterapinin immünomodülatör etkisi, alopesik alandaki kan dolaşımını artırıcı etkisi ya da plasebo etkisi ileri sürülmektedir.⁶ AA'nın seyrinde spontan iyileşme olasılığının varlığı, özellikle iyi prognoz kriterlerine sahip hastalar için söz konusudur ve uygulanan çeşitli tedavilerle elde edilen başarı oranları konusunda kuşku yaratmaktadır.^{3,6,34} Çalışmamızda elde edilen %76.9' luk iyileşme (tam/kısmi) oranını, sadece spontan remisyon veya plasebo etkiyle açıklamak güçtür.

Kriyoterapinin immünolojik etkilerinin varlığı ilk kez deri tümörleri ile ilgili bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada, dondurularak tahrip edilen primer tümör dışında uzak metastazlarda da tümör harabiyeti elde edilmiştir. Uygulanan kriyoterapiyle, tümörlere karşı vücut direncinde bir artış kazanıldığı ileri sürülmektedir. Normal ya da patolojik dokuya

uygulanan kriyoterapiyle in situ donma elde edilir ve donan doku antijenlerine karşı spesifik bir immün yanıt sağlanır. Bu etki kriyoimmünizasyon olarak adlandırılmaktadır. Kriyoterapiyle elde edilen antijenik stimulus, parenteral yolla alınan antijenin yol açacağı stimulusla karşılaştırılabilecek düzeydedir.⁵⁰

Sonuç olarak AA'da krioterapi; etkin, ucuz, uygulanması kolay, yan etkisi son derece düşük ve diğer tedavi seçeneklerinin çoğuna göre kısa sürede sonuç alınan bir tedavi seçeneğidir. Kriyoterapinin etkisinin topikal immunoterapi yoluyla olup olmadığı, AA'nın etyopatogenezinde halen tartışmalı olan bazı immünolojik marker'ların varlığı ve bunların hastalığın seyri ve tedaviye yanıtlarını etkileme açısından prognostik özelliğe sahip olup olmadıklarını ortaya çıkaracak ayrıntılı immünopatolojik araştırmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

1. Çalışmaya grubunu, yaşları 6 ile 42 arasında değişen, 16' ı kadın, 23' ü erkek toplam 39 alopesia areata'lı hasta alındı. Hastalık süreleri 1 ay ile 20 yıl arasında, ortalama hastalık süresi 2.3 yıl olarak saptandı. Olguların 23 (%59) AA, 7 (%17.9) ofiyazis, 6 (%15.4) AT ve 3 (%11.1) AU şeklinde idi.
2. Olguların 14 (%35.9)' ünde atopi öyküsü veya bulguları saptandı. Olguların 7 (%17.9)' sinde tırnak değişiklikleri, 27 (%69.2)' sinde nüks öyküsü ve 6 (%15.4)' sında ailede AA öyküsü vardı. Kriyoterapiyle uygulanmasından sonra, toplam 39 hastanın 30' unda (%76.92) tam veya kısmi iyileşme saptandı.
3. Cinsiyet ve hastalığın ortaya çıkış dönemine göre klinik yanıt açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalık süresine göre, 1 yıldan kısa hastalık süresine sahip olanlarda tedaviye yanıtın, 1 yıldan uzun hastalık süresine sahip olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.
4. Hastalar klinik tutulum açısından değerlendirildiğinde yaygın tutulum gösteren hastalarda düşük başarı oranları elde edildi ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.
5. AA tipinde %91.3, Ofiyazis tipinde %85.7, AT'de %50 iyileşme gözlemlendi. AU'li olgularda ise olumlu bir yanıt gözlenmedi.
6. Nüks öyküsü olan grup ile olmayan grup arasında, nüks öyküsü olmayan grup lehine anlamlı fark bulundu.

7. Ailede AA öyküsü ve atopi öyküsüne sahip olan gruplar ile olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
8. Tırnak değişikliğine sahip olmayan hasta grubunda başarı, tırnak değişikliğine sahip gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı.
9. Tedavi sonrası izlem süresi, 4 - 24 ay arasında idi ve tedavisi tamamlanıp bırakılan 4 hastada nüks gözlemlendi.
10. Tedavi uygulanan olguların hemen hemen tümünde, uygulama sırasında ortaya çıkan ve kısa bir süre devam eden, yanma, kaşıntı hissi ve eritem dışında yan etkiye rastlanmadı.
11. Sonuçlarımız, kötü prognoz kriterlerine sahip olan hastalara tedavi uygulamama yönündeki önyargının gereksiz olduğunu ve tüm hastalara tedavi şansının verilmesi gerektiğine işaret etmektedir.
12. Kriyoterapinin etkisinin topikal immunoterapi yoluyla olup olmadığı, AA'nın etyopatogenezinde halen tartışmalı olan bazı immünolojik marker'ların varlığını ortaya çıkaracak immüno-patolojik araştırmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Bu çalışma, uygulanması kolay, ucuz ve az yan etkiye sahip bir yöntem olan kriyoterapinin AA'daki klinik etkinliğini araştırmak amacıyla yapıldı.

Hastalara, haftada 1 kez olmak üzere, toplam 4 kez kriyoterapi uygulaması yapıldı. Kriyoterapi, sıvı azot ile pamuk uçlu aparey kullanılarak uygulandı. Her uygulamada, 2-3 saniye sürecek yüzeysel bir donma elde edildi ve çift donma-erime siklusu yapıldı. Haftada 1 kez yapılan toplam 4 uygulama sonrasında, seanslara iki haftada 1 uygulama şekilde, saç gelişimi elde edilene dek devam edildi. Hastalarda, 4 ayın sonunda düzelme gözlenmemişse tedavi sonlandırıldı.

Hastaların klinik değişimleri şu kriterlere göre yapıldı. Klinik olarak terminal ve lanuginoz tipte kılların gelişerek alopesik alanın %90' ından fazlasını kapatması tam iyileşme; alopesik alanın %50' sinden fazlasını kapatması ise parsiyel iyileşme olarak kabul edildi. Lezyonlarda %50' nin altındaki kıl gelişimi, herhangi bir değişiklik olmaması veya artma ise yanıtızlık olarak değerlendirildi.

Kriyoterapi uygulanmasından sonra, toplam 39 hastanın 30' unda (%76.92) tam (%41) veya kısmi (%35.9) iyileşme saptandı.

Cinsiyet, hastalığın ortaya çıkış dönemi, ailede AA öyküsü ve atopi öyküsü kriterlerine göre değerlendirilen hastalarda, anlamlı bir fark saptanmadı. Yaygın tutulum gösteren hastalarda düşük başarı oranları elde edildi ancak, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Nüks öyküsü, tırnak değişikliği saptanan hastalarda ve 1 yıldan uzun hastalık süresine sahip olanlarda tedaviye yanıtın diğer hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı.

AA'da kriyoterapi; özellikle uzun hastalık süresi, nüks öyküsü ve tırnak değişikliği saptanan hastalar dışında oldukça etkili bulunmuştur. Sonuç olarak AA tedavisinde kriyoterapi, ucuz, uygulanması kolay, yan etkisi son derece düşük ve diğer tedavi seçeneklerinin çoğuna göre kısa sürede sonuç alınan bir tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

- 1- Bertolino AP, Freedberg IM. Disorders of Epidermal Appendages and related disorders. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF, Wolff K, et al, eds. *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. New York: Mc Graw Hill, 1993, p:683-5.
- 2-Lever FW, Lever GS. *Histopathology of the skin*. 7th ed. Philadelphia; JB Lippincott Company, 1990;202-3.
- 3-Thiers BH. Alopecia Areata. In: Demis J, ed. *Clinical Dermatology*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1990;1:2-33.
- 4- Arndt KA. *Manual of dermatolojik therapeutics*. 4th ed. Boston: Little, Brown, 1989;14-17.
- 5- Bergfeld WF. Hair disorders. In: Moschella SL, Hurley HJ eds. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: W B Saunders, 1992, p:1541-60.
- 6-Dawber R, Van Neste D. *Hair and Scalp Disorders*. 1st ed. London; Martin Dunitz Ltd, 1995;169-90.
- 7-Dawber R, Ebling FJG, Wojnarowska FT. Disorders of hair. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RB, Burton JL. *Textbook of Dermatology*, 5th ed, Oxford: Blackwell Scientific Publ, 1992;1391-1457.
- 8- Atakan N. Alopesi areata ve tedavisi. XIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı 1990;71-8
- 9- Arnold HL, Odom RB, James WD. *Diseases of the skin*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1990;879-82.
- 10-Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL, Dobes WL, Dorner W, Goltz RW. Guidelines of care for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:247-50.
- 11-Lei Y, Nie Y, Zhang J, Liao D, Li H. Effect of superficial hypothermic cryotherapy with liquid nitrogen on alopecia areata. *Arch Dermatol* 1991;127:1851-2.
- 12- Price VH. Alopecia areata: clinical aspects. *J Invest Dermatol* 1991;96:68S.
- 13-Fiedler VC. Alopecia Areata. *Arch Dermatol* 1992;128:1519-29.
- 14-Whiting DA. The treatment of alopecia areata. *Cutis* 1987;40:247-50.

- 15- van der Steen PHM, van Baar HMJ, Happle R, Boezeman JBM, Perret CM. Prognostic factors in the treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:227-30.
- 16-Headington JT. Abstract: The histopathology of alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991;96:69-70S.
- 17-Macdonald Hull S, Nutbrown M, Pepall L, Thornton MJ, Randall VA, Cunliffe WJ. Immunohistologic and ultrastructural comparison of the dermal papilla and hair follicle bulb from "active" and "normal" areas of alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991;96:673-81.
- 18-Messenger AG, Slater DN, Bleehen SS. Alopecia areata: alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. *Br J Dermatol* 1986;114:337-47.
- 19-Perini G, Zara M, Cipriani R, Carraro C, Preti A, Gava F. Imipramine in alopecia areata. *Psychother- Psychosom* 1994;61:195-8.
- 20-Perret CM. Alopecia areata: Pathogenesis and topical immunotherapy. *Int J Dermatol* 1990;29:83-7.
- 21-Happle R. Topical immunotherapy in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991;96:71-2S.
- 22-Happle R, Klein HM, Macher E. Topical immunotherapy changes the composition of the peribulbar infiltrate in alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1986;278:214-18.
- 23-Wiesner-Menzel L, Happle R. Intrabulbar and peribulbar accumulation of dendritic OKT6 positive cells in alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1984;276:333-4.
- 24-Baadsgaard O. Alopecia areata: an immunologic disease? *J Invest Dermatol* 1991;96:89S-90S.
- 25-Shapiro J. Alopecia areata: Update on therapy. *Dermatologic Clinics* 1993;11:35-46.
- 26-Wolf R, Livni E, Feuerman EJ. Immunologic studies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol* 1981;117:455.
- 27-Bystryn JC, Tamesis J. Immunologic aspects of hair loss. *J Invest Dermatol* 1991;96:88-89S.
- 28-Nunzi E, Hamerlinck F, Cormane RH. Immunopathological studies on alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1980;269:1-11.
- 29-Lotti T, Knoepfel B, Zangheri M, Panconesi E. Expression of T6 antigen on keratinocytes in alopecia areata. *Int J Dermatol* 1992;31:103-6.

- 30-Messenger AG, Bleehen SS. Expression of HLA-DR by anagen follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1985;85:569-72.
- 31-Kochiyama A, Hatamochi A, Ueki H. Increased number of OKT6- positive dendritic cells in the hair follicles of patients with alopecia areata. *Dermatologica* 1985;171:327-31.
- 32-Nickoloff BJ, Griffiths CEM. Aberrant intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) expression by hair-follicle epithelial cells and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) by vascular cells are important adhesion-molecule alterations in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991;96:91-2S.
- 33-Goldsmith LA. Summary of alopecia areata research workshop and future research directions. *J Invest Dermatol* 1991;96:98-100S.
- 34-Tosti A, Padova MPD, Minghetti G, Veronesi S. Therapies versus placebo in the treatment of patchy alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:209-10.
- 35-Yılmaz E, Başaran E, Yazar Ş, İş A, Karaarslan T. Alopesi areata'da topikal siklosporin A. XIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı 1990;111-5
- 36-İlter N, Gürer MA, Aksakal B. Siklosporin alopesi areata tedavisinde etkili mi? *Lepra Mecmuası* 1996;27:12-8.
- 37-Macdonald Hull S, Cunliffe WJ. Alopecia areata treated with diphencyprone: is an allergic response necessary? *Br J Dermatol* 1990;122:716.
- 38- Swanson NA, Mitchell AJ, Leahy MS, Headington JT, Diaz LA. Topical treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1981;117:384-7.
- 39-Van Neste D, De Bruyere M, Breuillard F. Immunotherapy of alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1979;266:323-5.
- 40-Macdonald Hull S, Norris JF. Diphencyprone in the treatment of long-standing alopecia areata. *Br J Dermatol* 1988;119:367-74.
- 41-Valsecchi R, Cainelli T, Foadelli L, Rossi A. Topical immunoterapi of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1986;66:269-72.
- 42-Shapiro J, Tan J, Ho V, Abbott F, Tron V. Treatment of chronic severe alopecia areata with topical diphenylcyclopropenone and 5% minoxidil: A clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:729-35.

- 43-Bröcker EB, John SM, Steinhausen D, Hamm H. Topical immunotherapy with contact allergens in alopecia areata: evidence for non-specific systemic suppression of cellular immune reactions. *Arch Dermatol Res* 1991;283:133-4.
- 44-van der Steen PHM, van Baar HJM, Perret CM, Happle R. Treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:253-7.
- 45-Kuflik EG. Cryosurgery updated. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:925-44.
- 46- Friedmann PS. Response of alopecia areata to DNCB: influence of auto-antibodies and route of sensitization. *Br J Dermatol* 1981; 105:285-89.
- 47-Hoting E, Boehm A. Therapy of alopecia areata with diphencyprone. *Br J Dermatol* 1992;127:625-9.
- 48- van der Steen PH, Happle R. Topical immunotherapy of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1993;11:619-
- 49-Huang P, Huang S, Wei G. One hundred twenty-three cases of alopecia areata treated with topical minoxidil. *Arch Dermatol* 1984;120:457-63.
- 50-Ablin R.J. Current concepts in cryoimmunology. In: Zacarian SA. ed. *Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders*. Toronto; Mosby Company, 1985, p:306-12.