



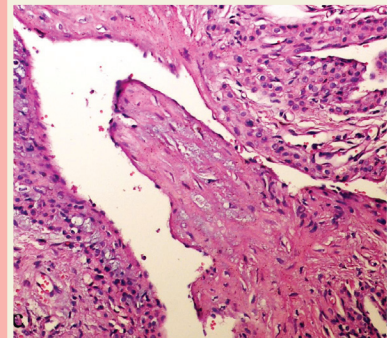
www.dermatoz.org

Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği'nin Yayın Organıdır

Dermatoz

Cilt/Volume: 11 • Sayı/Number: 4 • Aralık/December 2020

E-ISSN: 1309-4262





Dermatoz

EDITORIAL BOARD

Sahibi/Owner

Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği

Editörler (Yazı İşleri Müdürü)/ Editors (Responsible Manager)

Prof. Dr. Server SERDAROĞLU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2239-9430

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1949-7753

Editör Yardımcıları/Associate Editors

Prof. Dr. Burhan ENGİN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5140-1926

Doç. Dr. Zekayi KUTLUBAY

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0809-1624

Yayın Kurulu/Editorial Board

Prof. Dr. Akın AKTAŞ

Prof. Dr. Varol AKSUNGUR

Doç. Dr. Cemal BİLAÇ

Prof. Dr. Ayşe BOYVAT

Prof. Dr. Tuğrul DERELİ

Prof. Dr. Emine DERVİŞ

Prof. Dr. Bilal DOĞAN

Doç. Dr. Pelin KARTAL DURMAZLAR

Prof. Dr. Recep DURSUN

Doç. Dr. Hilal GÖKALP

Prof. Dr. Gonca GÖKDEMİR

Doç. Dr. Emek KOCATÜRK GÖNCÜ

Doç. Dr. Müzeyyen GÖNÜL

Prof. Dr. Ülker GÜL

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜRER

Prof. Dr. Nilset İLTER

Prof. Dr. Başak KANDİ

Prof. Dr. Yelda KAPICIOĞLU

Prof. Dr. Göksun Can KARAMAN

Prof. Dr. M. Cem MAT

Prof. Dr. Oya OĞUZ

Prof. Dr. Meltem ÖNDER

Prof. Dr. Şebnem ÖZKAN

Prof. Dr. Günseli ÖZTÜRK

Prof. Dr. Serap ÖZTÜRKCAN

Prof. Dr. Erol KOÇ

Prof. Dr. Rifkiye KÜÇÜKOĞLU

Prof. Dr. Neslihan ŞENDUR

Doç. Dr. Levent TAŞLI



Galenos Publishing House
Owner and Publisher
Derya Mor
Erkan Mor

Publication Coordinator
Burak Sever

Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Project Coordinators
Aysel Balta
Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Gülşah Akın
Hatice Sever
Melike Eren
Meltem Acar
Özlem Çelik
Pınar Akpınar
Rabia Palazoğlu

Research&Development
Mert Can Köse
Melisa Yiğitoğlu
Nihan Karamanlı

Digital Marketing
Specialist
Seher Altundemir

Publisher Contact

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Turkey

Phone: +90 (212) 621 99 25 Fax: +90 (212) 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Publisher Certificate Number: 14521

Online Publishing Date: December 2020

E-ISSN: 1309-4262

International scientific journal published quarterly.



Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği'nin yayın organı olan Dermatoz dergisi üç ayda bir olmak üzere yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanan bağımsız, hakemli ve açık erişimli bilimsel bir dergidir. Derginin dili Türkçedir. Dergide, dermatoloji ile ilgili derlemeler, araştırmalar ve olgular ile eğitim yazıları yayınlanır.

Dergide makale yükleme, işlem veya yayınlanma ücreti uygulanmamaktadır. Değerlendirme ve yayın süreci boyunca hiçbir şekilde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmez. Tüm yazılar dergi web sitesinde yer alan online makale sistemi aracılığıyla sisteme yüklenmelidir.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Dermatoz dergisi **J-Gate**, **EuroPub**, **Türkiye Atıf Dizini** ve **Gale**'de indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], internet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

İzin Talepleri

Telif hakkı sahibini ve yazar haklarını korumak için CC-BY-NC-ND lisansı altında yayımlanan ve ticari amaçlarla (satış vb.) Kullanım izni gereklidir. Yayınlanan herhangi bir materyalin resimlerinin veya tablolarının

yayınlanması ve çoğaltılması, kaynakların yazar isimlerinin uygun şekilde kaynak gösterilmesi ile yapılmalıdır: makale başlığı; gazete başlığı; yıl (cilt) ve yayın sayfası; makalenin telif yılı.

Telif Hakkı

Yazar (lar) makalesinin telif hakkını, makalenin yayına kabul edilip edilmediği durumlarda geçerli olacak şekilde Dermatoz dergisi'ne devreder. Telif hakkı, herhangi bir çoğaltma biçiminde (baskı, elektronik ortam veya başka herhangi bir şekilde) makalenin çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar. ABD yazarları için telif hakkı devredilebilecek ölçüde devredilmiştir.

Yayın kararını aldıktan ve kabul ettikten sonra, başvurulara "Telif Hakkı Devir Bildirimi" eşlik etmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden indirilebilir. Telif hakkı devir formu katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve ıslak imzalı belgenin taranmış bir sürümü sunulmalıdır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Dermatoz dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093

Fındıkzade-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr





Dermatoz

Dermatoz is the publication of the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology and it is an independent, peer-reviewed, open-access scientific journal published quarterly, in March, June, September and December, four times a year. The language of the journal is Turkish. In the journal, reviews, researches, case reports and educational articles related to dermatology are published.

There is no article submission, processing or publication fee in the journal. No fee is requested from the authors during the evaluation and publishing process. All articles should be uploaded to the system through the online article system on the journal website.

Publishing policies are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>).

Dermatoz journal is indexed in **J-Gate**, **EuroPub**, **Turkey Citation Index** and **Gale**.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be appropriately acknowledged and cited.

Permission Requests

Permission required for use any published under CC-BY-NC-ND license with commercial purposes (selling, etc.) to protect copyright owner and author rights. Republication and reproduction of images or tables in

any published material should be done with proper citation of source providing authors names; article title; journal title; year (volume) and page of publication; copyright year of the article.

Copyright

The author(s) transfer(s) the copyright to his/their article to Dermatoz effective if and when the article is accepted for publication. The copyright covers the exclusive and unlimited rights to reproduce and distribute the article in any form of reproduction (printing, electronic media or any other form); it also covers translation rights for all languages and countries. For U.S. authors the copyright is transferred to the extent transferable.

After receiving and accept decision for publication, submissions must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement". The form is available for download on the journal's manuscript submission and evaluation site. The copyright transfer form should be signed by all contributing authors and a scanned version of the wet signed document should be submitted.

Subscription / Permissions / Advertisement

Free full-text manuscripts are available online at www.jarem.org. Applications for copyright permissions and announcements should be made to Editorial office.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093

Findıkzade-İstanbul-Turkey

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr



Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği'nin yayın organı olan Dermatoz dergisi üç ayda bir olmak üzere yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanan bağımsız, hakemli ve açık erişimli bilimsel bir dergidir. Derginin dili Türkçedir. Dergide, dermatoloji ile ilgili derlemeler, araştırmalar ve olgular ile eğitim yazıları yayınlanır.

Dergiyi yöneten editörün yayın kuruluşundaki hakemlerden gelen raporlar doğrultusunda yazıyı yayınlamamak veya düzeltmeler yapması için yazarına geri göndermek veya biçimsel düzenlemelerde bulunma yetkisi vardır.

ETİK VE HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dermatoz dergisi bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Makale baş editöre ulaşınca bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirmeyi geçen yazılar yardımcı editöre gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışıyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Derginin alıntı kontrolü Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" programı kullanılarak yapılmaktadır. İntihal raporuna göre makale yazara geri gönderilebilir ya da reddedilebilir.

Kabul edilmeyen yazılar, gerekçeli bir mektupla birlikte iki ay içinde geri gönderilir.

Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir.

Dermatoz'da yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2013'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>). Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar, "Guide for the care and use of laboratory animals" (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Yayın doğrudan ya da dolaylı ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

GENEL KURALLAR

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

Yazarların ad ve soyadları açık olarak ve unvan belirtilerek yan yana başlığın altına yazılmalıdır. Bunun altına çalışmanın kuruluşun adı eklenmelidir.

İkinci sayfanın başına yazının başlığı tekrar yazılmalı, isimler ve kuruluşlar yazılmaksızın Türkçe özetle devam edilmelidir.

Türkçe özet, 10 satırı aşmamalı, konunun amacını, yöntemlerini, sonucunu kısaca içermelidir.

Üçüncü sayfada yazının İngilizce başlığı ile birlikte isim ve kuruluşlar yazılmaksızın paragraflar halinde İngilizce özet yer almalıdır.

Anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (<http://www.bilimterimleri.com/>)'nden seçilmelidir.

Araştırma yazılan şu bölümleri içermelidir; Türkçe ve İngilizce özetler, giriş, yöntem ve gereçler, bulgular, tartışma ve kaynaklar.

İlaç çalışmalar için bilimsel etik kurul raporu gerekmektedir.

Tabloların her biri ayrı kağıda yazılmalı, üst yazısı bulunmalı ve Rumen rakamı ile numaralandırılmalıdır. (Tablo I, Tablo II gibi). Tablo sayısı üçten fazla olamaz. Dergiye gönderilen yazılar, Microsoft Office Word dökümanında 1,5 satır aralığı ile yazılmalıdır.

Fotoğraflar arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. (Şekil 1, Şekil 2 gibi). Fotoğrafların çözünürlüğü 300 dpi değerinde, eni en az 900 piksel değerinde olmalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altıdan fazla yazarın yer aldığı kaynaklarda 3. isimden sonraki yazarlar için "et al." ("ve ark.") kısaltması kullanılmalıdır. Altı veya altıdan az yazar



Dermatoz

varsa açık olarak yazılmalıdır. Ayrıca sayfa numaraları da açık olarak belirtilmelidir.

Kaynaklar kullanıldığı sıraya göre dizilmeli, özellikle aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir.

Dergiler: Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harflerle) (nokta); 3) Derginin adı veya Index Medicus'a göre kısaltılmış şekli; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl); Cilt numarası (arabik) (iki nokta üst üste); ilk sayfa (tire) son sayfa (nokta).

Kitaplar: Kitabın tümünü aynı yazar(lar) yazmışsa: 1) Yazarın adı (dergideki gibi) (nokta); 2) Kitabın adı (nokta) 3) (Varsa) kaçınıcı baskıda olduğu (nokta); 4) yayınlandığı şehir, (Birkaç taneyse yalnızca iki) (virgöl); 5) Yayınevi (virgöl); 6) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl); 7) İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta).

Kitabın editörü ve bölüm yazarı aynı kişilerse: 1) Yazarın adı (dergideki gibi), 2) bölümün başlığı (dergideki gibi) (nokta); 3) Kitabın adı (nokta); 4) (Ed. Yazıldıktan sonra) Editör ad(lar)ı (nokta); 5) (Varsa) kaçınıcı baskı olduğu (nokta); 6) Yayınlandığı şehir (virgöl); 7) Yayınevi (virgöl); 9) Yararlanılan bölümün ilk sayfası (tire) son sayfası (nokta).

Tüm yazarların imzaları bulunan onay mektubu editöre gönderilmelidir.



Dermatoz is the publication of the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology and it is an independent, peer-reviewed, open-access scientific journal published quarterly, in March, June, September and December, four times a year. The language of the journal is Turkish. In the journal, reviews, researches, case reports and educational articles related to dermatology are published.

The editor who manages the journal has the authority to send the article back to the author or to make formal arrangements in order not to publish the article or make corrections in line with the reports from the reviewers in the publishing establishment.

PEER REVIEW AND ETHICS

Dermatoz is an independent journal based on double-blind peer-review principles. The manuscript is assigned to the Editor-in-Chief, who reviews the manuscript and makes an initial decision based on manuscript quality and editorial priorities. Manuscripts that pass initial evaluation are sent to an Associate Editor. The Associate Editor assigns the manuscript to two reviewers (internal and/or external reviewers). The reviewers must review the manuscript within 21 days. The Associate Editor recommends a decision based on the reviewers' recommendations and sends the manuscript to the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief makes a final decision based on editorial priorities, manuscript quality, and Associate Editor's and reviewers' recommendations. If there are any conflicting recommendations from reviewers, the Editor-in-Chief can assign a new reviewer.

All manuscripts submitted are screened for plagiarism using Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" software. Results indicating plagiarism may cause manuscripts being returned or rejected.

Unaccepted articles are sent back in two months with a reasoned letter.

The responsibility of the articles belongs to the authors.

Experimental, clinical and drug studies requiring approval by an ethics committee must be submitted to the Dermatoz with an ethics committee approval report confirming that the study was conducted in accordance with international agreements and the Declaration of Helsinki (revised 2013) (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>). The approval of the ethics committee and the presence of informed consent given by the patients should be indicated in the Materials and Methods section. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed are in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) and they should obtain animal ethics committee approval.

Authors must provide disclosure/acknowledgment of financial or material support, if any was received, for the current study.

If the article includes any direct or indirect commercial links or if any institution has provided material support to the study, authors must state in the cover letter that they have no relationship with the commercial product, drug, pharmaceutical company, etc. concerned; or specify the type of relationship (consultant, other agreements), if any.

Authors must provide a statement on the absence of conflicts of interest among the authors and provide authorship contributions.

GENERAL RULES

The Publication Policy and Article Writing Rules are prepared on the basis of the following "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>).

Preparation, systematic review, meta-analysis and presentation of research papers should be in accordance with international guidelines:

For randomized studies; CONSORT (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

For systematic review and reporting of meta-analysis; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6 (7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

For diagnostic valuable studies; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138: 40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

For observational studies; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

For meta-analysis and systematic reviews of observational studies; MOOSE (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283: 2008-12).

The names and surnames of the authors should be written side by side under the title clearly and by specifying the title. The name of the organization of the study should be added below this.

The title of the article should be rewritten at the beginning of the second page, and Turkish abstract should be continued without writing the names and institutions.

The Turkish abstract should not exceed 10 lines, and should briefly include the purpose, methods and result of the subject.

On the third page, the English title of the manuscript should be accompanied by an English abstract in paragraphs without writing names and institutions.

Keywords Turkey Science Terms (<http://www.bilimterimleri.com>) should be chosen from.

The research should include the following chapters; Turkish and English abstracts, introduction, methods and materials, results, discussion and references.

Scientific ethics committee approval is required for pharmaceutical studies.

Each of the tables should be written on separate paper, have a caption and be numbered with Roman numerals. (Such as Table I, Table II). The number of tables cannot exceed three. Manuscripts submitted to the



Journal should be written in Microsoft Office Word document with 1.5 line spacing.

Photographs should be numbered with arabic numbers. (Such as Figure 1, Figure 2). Photos must have a resolution of 300 dpi and a width of at least 900 pixels.

References

The list of references should be written on a separate page at the end of the manuscript. In references which contain more than six authors, "et al." abbreviation should be used. If there are six or less authors, all of the authors should be written. In addition, the page numbers should be stated clearly.

References should be arranged in the order they are used, especially the following points should be considered.

Journals: Author's surname and initials of the names (period); 2) Title of the manuscript (in all lowercase letters except the first letter) (dot); 3) Name

of the journal or abbreviated form according to Index Medicus; 4) Year published (semicolon); Volume number (arabic) (colons); first page (dash) last page (dot).

Books: If the same author (s) wrote the entire book: 1) Author's name (as in the journal) (dot); 2) Title of the book (dot) 3) Which edition is it (if any) (dot); 4) the city in which it was published (only two if a few) (comma); 5) Publisher (comma); 6) Year published (semicolon); 7) First page (dash) last page (dot).

If the editor of the book and the same people who wrote the chapter are: 1) The author's name (as in the journal), 2) the title of the chapter (as in the journal) (dot); 3) Name of the book (dot); 4) (After Ed.) Editor's name (s) (dot); 5) which edition is it(if any) (dot); 6) City in which it is published (comma); 7) Publisher (comma); 9) First page (dash), last page (dot) of the section used.

The approval letter with the signatures of all authors should be sent to the editor.

DERLEMELER/REVIEWS

- 39** Alopesi Areata: Güncel Gözden Geçirme
Alopecia Areata: Current Review
Ali Türkay, Tuğba Kevser Uzunçakmak, Burhan Engin, Server Serdaroğlu; Niğde, İstanbul, Türkiye
- 52** Saçlı Derinin Malign Deri Tümörleri
Malignant Cutaneous Tumours of the Scalp
Güllü Gencebay, Şırnak, Türkiye

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- 56** Familial Glomanjiyomatozis: Olgu Sunumu
Familial Glomangiomas: Case Report
Dua Cebeci, Şirin Yaşar, Pembegül Güneş; KKTC, İstanbul, Türkiye

INDEX/İNDEKS

- 59** 2020 Hakem Dizini - 2020 Referee Index
2020 Yazar Dizini - 2020 Author Index
2020 Konu Dizini - 2020 Subject Index

61 GERİ ÇEKME NOTU

Alopesi Areata: Güncel Gözden Geçirme

Alopecia Areata: Current Review

Ali Türkay¹, Tuğba Kevser Uzunçakmak², Burhan Engin², Server Serdaroğlu²

¹Niğde Bor Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Niğde, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Alopesi areata (AA), sık görülen, skartris bırakmayan, saç foliküllerini ve bazen tırnakları da etkileyebilen, organa özgü, otoimmün, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın gidişatı öngörülemez olup, hastaların %80'inde kendiliğinden düzelmeler ve herhangi bir zamanda relaps görülebilir. Oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel etkenlerle tetiklenen T-hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Tüm dünyada %0,1-0,2 oranında görülüp, yaşam boyu gelişme riski ise %1,7 olarak bildirilmektedir. Her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülür ve erken yaşlarda daha sık olduğu görülür. Etkilenmiş bireylerde AA aile öyküsü birçok çalışmada %10-20 arasında bulunmuştur. AA'lı hastaların %20'sini çocuk hastalar oluşturur ve tüm hastaların %50'si ilk ataklarını 20 yaş altında yaşarlar. Yaşam boyu nüks oranı ise %50 kadardır.

AA'nın otoimmün bir hastalık olduğunu destekleyen bulgulardan biri de eşlik eden diğer otoimmün hastalıklardır. Literatürde bugüne kadar yayınlanan birçok çalışmada otoimmün tiroidit, atopi, vitiligo, psoriasis, lupus eritematosus, romatoid artrit, otoimmün poliglandüler sendrom tip 1, çölyak hastalığı, tip 1 diabetes mellitus, myastenia gravis, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, otoimmün hepatit, liken planus, bazı psikiyatrik bozukluklar, Cronkhite-Canada ve Down sendromu gibi otoimmün ve çeşitli diğer birçok hastalığın AA'ya eşlik ettiği gösterilmiştir.

AA için tanımlanmış kötü prognostik faktörler; erken başlangıç yaşı, pozitif aile öyküsü, hastada atopi, otoimmün hastalıkların, tırnak tutulumunun varlığı, ofiyazis, yaygın tutulumun saptanması ve beş yıldan uzun süreli hastalık öyküsüdür.

AA nüksler ve iyileşme ataklarıyla seyreden hastalık, kıl foliküllerinin T lenfosit aracılıklı organa özgü otoimmün reaksiyonu sonucu meydana gelir. Tedavisi için çok az kanıta dayalı veri mevcut olup, tedavi yaklaşımları genel olarak olgu serilerine ve klinik deneyimlere dayanır. Çoğu tedavi seçenekleri palyatiftir. Tedavi planlamasında hastalığın yaygınlığı, süresi, hastanın yaşı, cinsiyeti, gebelik ve emzirme durumları ve ilaçlara uyumu gibi faktörler göz önünde bulundurulur. Bu bilgiler ışığında AA tedavi şemaları geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alopesi areata, patogenez, bulguları, tedavi

ABSTRACT

Alopecia areata (AA) is a common, non-scarring, organ-specific, autoimmune, chronic inflammatory disease that can affect hair follicles and sometimes nails. The course of the disease is unpredictable, spontaneous recovery and relapse can be seen in 80% of the patients. Although the formation mechanism of AA has not been fully elucidated, It is thought that it is a T cell-mediated autoimmune disease



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Ali Türkay, Niğde Bor Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Niğde, Türkiye

Tel.: +90 506 388 48 42 **E-posta:** aliturkaydr@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0003-1511-4222

Geliş tarihi/Received: 15.11.2020 **Kabul tarihi/Accepted:** 15.01.2021

Atfı/Cite this article as: Türkay A, Uzunçakmak TK, Engin B, Serdaroğlu S. Alopecia Areata: Current Review. Dermatoz 2020;11(4):39-51

ABSTRACT

triggered by certain environmental factors in individuals with genetic predisposition. The lifetime development risk of AA is 0.1-0.2%, all over the world 1.7%. It occurs equally in both sexes, has been reported to be more common in early ages. AA family history in affected individuals has been found between 10-20%. 20% of patients are children and 50% of all patients experience their first attack under the age of 20. Lifetime recurrence rate is estimated as 50%.

One of the finding that supports AA is an autoimmune disease is other accompanying autoimmune diseases such as thyroiditis, atopy, vitiligo, psoriasis, lupus erythematosus, celiac disease, diabetes mellitus, myasthenia gravis, Addison's disease, pernicious anemia, autoimmune hepatitis, lichen planus and Down syndrome like genetic diseases.

Poor prognostic factors are early onset age, positive family history, atopy, autoimmune diseases, nail involvement in the patient, ophiasis, diffuse involvement and disease over five years.

The disease which may be progresive, show relapses and recovery attacks, occurs as a result of the organ-specific autoimmune reaction of the hair follicles mediated by T lymphocyte. Few evidence-based datas are available for treatment and treatment approaches are generally based on case series and clinical experience. Most of the treatments are palliative. Factors such as extent and duration of the disease, age and gender, pregnancy and breastfeeding conditions and compliance with drugs are important in treatment planning. According to those information, AA treatment schemes have been developed.

Keywords: Alopecia areata, pathogenesis, findings, treatment

Giriş

Alopesi areata (AA) sık görülen, skatris bırakmayan, saç foliküllerini ve bazen tırnakları da etkileyebilen, organa özgü, otoimmün, kronik enflamatuvar bir hastalıktır (1-3). Hastalığın gidişatı öngörülemez olup, nöksler ve iyileşme ataklarıyla seyrederek ve kıl foliküllerine karşı T lenfosit aracılıklı organa özgü otoimmün reaksiyon sonucu meydana gelir (1,2,4-6). Otoimmün bir hastalık olarak kabul edilen AA'ya diğer birçok otoimmün hastalık da eşlik edebilir (2,6-10).

Tüm dünyada %0,1-0,2 oranında görülen AA'nın yaşam boyu gelişme riski ise %1,7'dir (9,11). Erken yaşlarda daha sık olduğu bildirilmektedir (2,10,12). AA aile öyküsü birçok çalışmada %10-20 arasında bulunmuştur ve hastaların %20'sini çocuk hastalar oluşturur (11,13,14).

Erken başlangıç yaşı, pozitif aile öyküsü, atopi varlığı, diğer otoimmün hastalıkların, tırnak tutulumunun bulunması, ofiyazis, yaygın tutulumun saptanması ve beş yıldan uzun süreli hastalık öyküsü gibi birçok negatif prognostik faktör tanımlanmıştır (2,6,13). AA tedavisi için çok az kanıta dayalı veri mevcut olup, tedavi yaklaşımları genel olarak olgu serilerine ve klinik deneyimlere dayanır. Hastalığın doğal seyrini tam olarak değiştirecek bir tedavi şu an için bulunmamakta olup, tüm tedavi seçenekleri palyatif olup, o an için bulunan durumu kontrol etmeye yöneliktir ve hastalığın kendisini tam olarak tedavi edememektedir (2,13,15). Tedavi planlamasında, genellikle hastalığın yaygınlığı ve hastanın yaşı göz önünde bulundurulsa da; hastalığın süresi, tutulan bölgenin özellikleri, hastanın cinsiyeti, gebelik ve emzirme durumlarının yanında, ilaçlara uyum da dikkate alınmalıdır (16).

Tarihçe

"Alopesi" terimi tarihte ilk kez Hipokrat tarafından kullanılmış olup, AA'nın tanımlanması M.Ö. 1500-2500'lü yıllara uzanan eski Mısır Ebers papürüslerine dayanır (17). İlk kez Romalı hekim, bilim adamı Aulus Cornelius Celsus (M.Ö. 25-M.S. 50) tarafından ilki "alopecia" olarak tanımlanan saç ve sakalda görülebilen belli bir formda olmayan dökülme, ikincisi başın arka tarafından başlayıp, kulaklara doğru yayılan "ofiasis" şeklinde iki tip saç dökülme tanımlanması yapılmıştır (11). "Alopecia celci, Alopecia circumscripta, Johnstone's alopecia, Porrigo decalvans, Tinea decalvans, Wilson's accidental baldness, Hutsinson alopecia circumscripta, Sabouraud's pelade, Celsus vitiligo, Vitiligo capitis, Teigne pelade, Pelade decalvant" gibi çok çeşitli adlandırmalar yapılmış olup, hastalığın adı olarak Sauvage'nin 1763 yılında kullandığı "alopesi areata" terimi günümüzde kullanılmaktadır (11,17).

Epidemiyoloji

AA ırk, cins ve yaş ayrımı olmaksızın herkeste görülebilir olmakla birlikte coğrafik, etnik ve bireyler arası immünogenetik farklılıklardan dolayı, insidansı çalışmalarda farklılıklar göstermektedir (6,9). Normal popülasyon ile yapılmış bir çalışmada AA insidansı %0,1-0,2 ve bir bireyin yaşam boyu AA geliştirme riski ise yaklaşık %1,7 olarak bildirilmiştir (2,11). Herhangi bir yaşta başlayabilir, yirmili ve kırklı yaşlarda zirve yapar. Her iki cinsiyet eşit olarak etkilenir (12,18,19) ancak kadınlarda ya da erkeklerde daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (20,21). AA'lı hastaların %50'si ilk ataklarını 20 yaş altında yaşarlar ve tüm hastaların %20'sini çocuk hastalar oluşturur (10,13). Çocukluk çağındaki dermatozların %6,7'sini oluşturan AA, çocukluk çağında

en sık görülen üçüncü deri hastalığıdır (22). Yaşam boyu nüks etme oranı ise %50'dir (14). Mevsimsel alevlenmeler çok net olmamakla birlikte çalışmalarda yılın soğuk aylarında AA'da alevlenmelerin daha fazla olduğu bulunmuştur (23). AA çoğu hastada sporadik olarak ortaya çıkmakla birlikte, aile öyküsü genel %10-20 aralığında bildirilmektedir (2,11,24,25). Erken başlangıçlı hastalıkta pozitif aile öyküsü daha yüksektir (26). Otuz yaş öncesi başlangıçlı AA'da aile öyküsü %37 iken, 30 yaş sonrası başlangıçlılarda %7,1 olarak bildirilmiştir (11).

Etiyoloji ve Patogenez

AA'nın etiopatogenezi hala tam olarak aydınlatılmamıştır (6,7). Genetik yapı, özgül olmayan immün ve organa özgü otoimmün reaksiyonlar üzerinde en fazla durulan konular olmuştur. Hastalığa neden olan anahtar immünolojik faktörün kıl folikülünün immün ayrıcalığını kaybetmesi sonucu aktive olmuş T-hücre aracılığıyla immünitinin özellikle kıl bulbar çıkıntı bölgesindeki hücrelere saldırması olduğu düşünülmektedir (27).

Kıl oluşumunda ve yenilenmesinde; matriks hücreleri ve özellikle kök hücrelerinin de bulunduğu foliküler bulbar bölgedeki keratinositler ve melanositler önemli rol oynarlar (27). AA lezyonlarında, melanositlerin normal dağılım ve yapısal özelliklerinde değişiklikler ve kıl folikülü bulbusundaki melanositlerin aktif olarak tutulduğu gösterilmiştir (28). AA'daki enflamatuvar atağın ana hedefi, anagen fazdaki kıl matriksinin hızlı proliferasyon yapan keratinositler ve pigment üreten melanositlerdir (29).

Büyüme fazındaki (anagen) kıl folikülünün, prematür olarak proliferasyon görülmeyen involüsyon (katagen) ve istirahat (telogen) fazlarına kısa sürede geçmesi sonucu, ani kıl dökülmesi ve tekrar kıl büyümesinin inhibisyonu meydana gelir (30). Subakut evrede katagen ve telogen kıllar izlenir ve bu dönemde katagen/telogen oranı foliküllerin %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Kronik evrede belirgin foliküler minyatürizasyon mevcut olup terminal/vellüs kıl folikül oranı 1:1'e gibidir (30).

Genetik Faktörler

Hastalarda pozitif aile öyküsü %10-20 hatta bazı yayınlarda %51,6'ya kadar da yüksek oranlarda bildirilmiştir (2,11,18,20,25,31). İkizlerde yapılan bir çalışmada, 19 monozygotik ikizde AA bulunma oranı %42 tespit edilirken, dizigotik 31 ikizde sadece %10 olarak bulunmuştur (32). İyi bilinen genetik hastalıklar ile AA ilişkisine bakıldığında; Down sendromlu hastalarda sıklık %6-8,9 oranında bildirilmiştir (33). Down sendromu 21. kromozomla ilişkili olup, interferon (INF) bağımlı p78 protein (MXA) gen bölgesi olan MX-1'i barındırır ve bu proteinin AA'lı hastalarda anagen foliküllerinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (34).

Kıl folikülleri, gözün ön kamarası, testis gibi immünolojik ayrıcalıklı bölge özelliğine sahip olup (11), proksimal foliküler epitelyumunda temel doku uyumluluk kompleksi (major histocompatibility complex - MHC) sınıf I ve sınıf II ekspresyonu yoktur veya çok azdır (35). AA'lı insanların ve C3H/HeJ farelerin foliküler epitelyumunda MHC sınıf I ve sınıf II ekspresyonunun olması, immünolojik ayrıcalıklı bölge olma özelliğinin kaybolduğunu göstermektedir (36). Yapılan birçok çalışmada AA'lı hastaların kıl foliküllerinde belirgin HLA gen ekspresyonu artışının olduğu gösterilmiştir (37). HLA sınıf II genleriyle, özellikle HLA-DR4, DR5 ve DQ3 ile olan ilişkisi gösterilmiş ve patogenezde HLA sınıf I genlerine göre daha ön planda olduğu vurgulanmıştır (34,38). HLA DR4, DR11, DQ7 ile erken başlangıç, hastalığın şiddeti ve artmış ailesel insidans arasında anlamlı ilişki gösterilmiş, DRB1*0401 (DR4), HLA-DQB1*0301 (DQ7) allellerinin şiddetli, uzun süren alopesi totalis (AT) ve alopesi universalis (AU) ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (25,39). HLA-DQB1*03 alleli diğerleri arasında belki de en önemli AA belirleyicisi olma potansiyeli taşımaktadır (40). AA ilişkili birinci geniş genom çalışmasında AA ilişkili T lenfositlerin aktivasyonunda ve düzenlenmesinde rol oynayan sekiz gen lokusu [HLA bölgesi, UL16-bağlayıcı protein gen demeti, sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (CTLA-4), interlökinler (IL-2/IL-21, IL-2RA), doğal öldürücü hücre grup 2 D üyesi (NKG2D) ve Eos ligand geni, İkaros çinko parmak ailesi 4 (IKZF-4)] tespit edilmiştir (41). İkinci geniş genom çalışmasında ise riskli gen lokusu sayısını on altı olarak tanımlanmıştır (42,43).

Otoimmünite

Aktif hastalık döneminde, foliküler epitelyumda CD8+, folikül çevresinde CD4+ T lenfositlerin bulunduğu peribulbar lenfosit ve antijen sunan hücre infiltrasyonunun bulunması, deri ve immün sistemde proenflamatuvar değişikliklerin oluşması, periferik kanda kıl folikülüne karşı oluşmuş spesifik IgG antikor düzeyinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olması, kıl folikülü çevresinde immünglobulin ve kompleman birikiminin saptanması, otoimmün tiroid hastalığı ve vitiligo gibi birçok otoimmün hastalıkla birliktelik gösterip, HLA ilişkisinin bulunması, immünosüpresif ve immünoestimülatörler gibi immünomodülatör tedaviye cevap vermesi otoimmün etiopatogenezi destekleyen bulgulardandır (20,42,44).

Saç folikülleri immün olarak korunan (immün ayrıcalıklı) bir bölge olup, MHC sınıf I, MHC sınıf II ve ICAM-1 ekspresyonları yoktur veya çok azdır (1). Sağlıklı anagen fazdaki kıl folikülü α -MSH, TGF- β ve IGF-1 gibi immün baskılayıcı sitokinler salgılayarak immünolojik ayrıcalıklı bölge olma özelliğini korur (1,11). Anagen kıl bulbusunun immün ayrıcalığının bozulması AA patogenezinde anahtar rol oynamaktadır (45).

Kıl folikülü immün ayrıcalığının kaybolması ile, folikül hücrelerinde α -MSH, TGF- β gibi immün baskılayıcılarında azalma ve MHC sınıf I ilişkili polipeptid sekans A'nın (MICA) ekspresyonunda artış meydana gelerek, doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonuna ve lokal INF-gama (INF- γ) ve IL-15 artışına neden olarak JAK sinyalizasyon yolu aktive edilir. Bu yolağın AA'da önemi, JAK inhibitörlerinin tedavideki etkinlikleri de destek bulmuştur (46).

Humaral İmmünite

AA'da otoantikörlerin rolü ve varlığı tartışmalı bir konudur. Daha önce yapılmış birçok çalışmada, AA'lı hastalarda organ spesifik veya organ spesifik olmayan otoantikörlerin sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (47). Foliküler yapılara karşı da dolaşan otoantikörler bildirilse de hangi foliküler yapıların tam olarak hedef alındığına dair bulgular çok sınırlıdır (1).

Hüresel İmmünite

AA için genetik yatkınlığı bulunan bireylerde INF- γ 'nin kıl foliküllerinde, MHC proteinlerinin, doğal öldürücü (NK) hücre aktivatör ligandlarının (MICA, ULBP3) up-regülasyona neden olarak immün ayrıcalığın kaybolmasına ve CD8+ hücrelerin saldırısını tetiklediği düşünülmektedir (11). AA'da CD8+ T-hücrelerin rolünü gösteren diğer bir kanıt ise AIDS ve CD4+ T-hücre yetmezliğinde AA gelişebilmesidir (48).

Th1 hüresel yanıtının Th2 yanıtına oranla patogeneizde daha etkin rolü olmakla birlikte, özellikle kronik süreçte Th2 etkileri ön plandadır (49). Hastalığın Th1 ve Th2 fonksiyonlarında baskılamayı yapan, T regülebilir hücrelerden olan CD4+/CD25+ hücrelerde eksiklik ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (50).

Oksidatif Stres

Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek veya mevcut radikalleri ortadan kaldırarak hücrenin zarar görmesini engelleyen moleküllerdir. Oksidatif hasarın belirteci olan lipid peroksidasyonun ürünlerinden malondialdehit ve süperoksit dismutazın antioksidan aktivite düzeylerinin AA hastalarında yüksek olduğu saptanmıştır (24). Ayrıca hasta grubunda malondialdehit, nitrit oksit, ksantin oksidaz değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ve süper oksit dismutaz ise düşük izlenmiştir, bu sonuçlar oksidatif hasarın göstergesi olarak kabul edilmiştir (51).

Emosyonel Stres ve Psikolojik Bozukluklar

Hastalığın şiddetli bir psikolojik stresten sonra başlaması ve bu yönde öykü olması sık gözlenen bir bulgudur. Deneysel olarak akut stresin ve kortikotropin salgılayıcı hormonun, mast hücre degranülasyonunu ve vasküler geçirgenliği artırdığı ortaya konmuştur (6). Akut emosyonel stresin, kıl folikülü çevresinde

bulunan β -kortikotropin serbestleştirici hormon tip 2 reseptörünü aktive ederek, lokal enflamasyona ve buna bağlı olarak saç dökülmesine yol açtığı düşünülmektedir ve birçok çalışmada AA'lı hastalarda anksiyete ve depresyonun yüksek prevalansta olduğu gösterilmiştir (52).

Çevresel ve Diğer Faktörler

AA'nın monozigot ikizlerde dizigotik ikizlerden anlamlı ölçüde daha sıklıkta gözlenmesi, hastalığın patogeneizinde genetiğin yanında çevresel faktörlerin de rol oynayabileceğini göstermektedir (32). Hastalığı tetikleyen çevresel faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte; hormonal değişiklikler, enfeksiyonlar, aşular, çeşitli ilaçlar, fiziksel, ruhsal travmalar olası tetikleyiciler olarak ön görülmüştür (53).

C3H/HeJ fare deneylerinde, yüksek soya yağı içerikli diyetin, AA oluşmasına karşı dirence neden olduğu gösterilmiştir (54). AA oluşturulmuş farelere zengin soya yağı içeren diyet verildiğinde, tekrar kıl çıkışının, soya yağı almayanlara oranla anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Soya yağının, östrojen bağımlı mekanizmalarla ve/veya enflamatuvar aktivite üzerine etkisi ile belki de barsak mikrobiyotasının olumlu yönde gelişmesine neden olması dolayısı ile bu etkisi ortaya çıkmaktadır (55).

AA tanılı hastalarda 25-hidroksivitamin D düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuş ve düşüklüğün hastalığının şiddetiyle negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir (56).

Klinik Özellikler

AA ani, hızlı, tipik olarak 1-5 cm çapında yuvarlak veya oval yama tarzında tam saç kaybı ile giden genellikle saçlı deride, sakal bölgesinde, kaş ve kirpiklerde daha nadiren de diğer vücut bölgelerinde tam veya kısmi kıl kaybı ile karakterizedir (6,8).

Alopesik bölgedeki deri genellikle asemptomatik ve normal görünümündedir, enflamasyon bulguları görülmez ancak bazen hafif eritem eşlik edebilir. Genelde subjektif yakınmalar olmaz iken, bazen hastalar yeni alopesik alan oluşumundan önce söz konusu yerlerde parestezi, pruritus, duyarlılık, yanma ve hassasiyet tarif edebilmektedir (7,12,25).

Karakteristik bulguları arasında ünlem işareti saçlar ve siyah noktalar vardır. Özellikle aktif dönemde lezyon sınırında bulunan, dermoskopi ile daha iyi seçilebilen kısa, kolaylıkla çekilebilen, ünlem işaretini andıran, distali proksimaline göre daha geniş künt uçlu, daha önce folikül içinde kırılmış (siyah nokta) saçların dışarı itilmesi sonucu meydana gelirler (2). Siyah nokta, kırık saç, sarı nokta ve kısa küme halinde vellüs tipi kıllar diğer dermoskopik bulgulardır (2,7). Foliküler yoğunluk normaldir ve folikül açıklıkları kaybolmamıştır, minyatürize kıl folikülleri görülür ve aktif ve büyüyen lezyonların

periferinde hafif çekme testi pozitifdir (25). AA başlangıçta beyaz saçları tutmayabilir. Dolayısı ile hastalar hızlı bir şekilde saçlarının beyazlamasından şikayetçi olabilirler. Hastalığın süresi uzadıkça beyaz saçlar da tutulur. Kendiliğinden veya tedavi ile saçlar tekrar çıkarken, başlangıçta kıl şaftları ince ve pigmentsizdir. Bu yüzden sarı veya beyaz renkli görülürler. Ancak zamanla normal yapı ve renge kavuşurlar (11).

AA sınıflandırılması tutulma paterni ve yaygınlığına göre çeşitli şekillerde yapılmıştır:

Tutulmuş yaygınlığına göre:

1. AA: Kıllarında kısmi kayıp,
2. AT: Kılların tamamının (%100) döküldüğü durum,
3. AU: Tüm vücut kıllarında %100 kayıp.

Dökülme şekline göre:

1. Plak tip; en sık görülen, yuvarlak veya oval alopesik alanlarla karakterizedir.
2. Ofiyazis tip; paryetal, temporal ve oksipital bölgenin tutulduğu bant tarzı dökülmedir.
3. Ofiyazis inversus (sisaipho) tip; saç sınırının korunup, merkezinin döküldüğü tiptir.
4. Retiküler tip; retiküler tarzda dökülme vardır.
5. Diffüz tip; tüm saçlı deride saç yoğunluğunda yaygın azalma vardır (6,13).

Hastaların %5'i AT'ye dönüşürken, AU sıklığı %1 olarak tespit edilmiştir (2). Erkek hastalar tek bulgu olarak sadece sakal tutulumu ile başvuru olabilirler.

Belli başlı çalışmalarda AA'da tırnak tutulumu %2-44 arasındadır ve tırnak tutulumun çocuk hastalarda ve şiddetli AA'da daha sık görüldüğü bildirilmektedir (6). Tırnak tutulumu saç dökülmesinden önce, birlikte veya sonrasında ortaya çıkabilmektedir. En sık görülen tırnak değişikliği yüksük tırnaktır. Trakionişi, onikoreksis, lökonisi, Beau çizgisi, mat tırnak, lunulada kırmızı noktalanma, onikolizis, ve onikomadezis de görülebilmektedir (57).

Tanı

Tanı için genellikle fizik muayene yeterli olmaktadır. Dermatoskopik inceleme tanıya yardımcı bir yöntemdir. Diffüz AA'nın telogen effluvium ve androjenetik alopesiden ayrımı zor olabileceği gibi, tanıda şüphe bulunduğu, biyopsi ile histopatolojik incelemeye başvurulabilir (10,13,25).

Dermatoskopik, trikoskopik muayene kesin tanı koydurucu olmayıp, tanıya yardımcıdır. Dermatoskopik olarak AA lezyonlarında sarı noktalar, siyah noktalar, ünlem işareti saçlar, kısa vellüs saçlar, domuz kuyruğu saçlar, incelen saçlar, kırık saçlar ve moniletriks

benzeri saçlar gibi bulgular izlenebilmektedir. Aktif evrede lezyonun kenarındaki saçlar hafif çekme testi ile rahatlıkla ele gelebilir (58). Sarı benekler ve vellüs kıllar uzun süreli hastalıkla, siyah benekler, ünlem saçlar ve kırık saçlar ise hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. AA'da trikogramda, telogen kıllarda artış görülür (59). AA'da tanı koydurucu laboratuvar testi olmayıp, hastalığa eşlik eden diğer morbiditeler açısından, tiroid, serum demir ve vitamin eksikliklerini ortaya koyabilecek testlere başvurulabilir (2).

Hastalık şiddetinin ve yaygınlığının belirlenmesi:

AA şiddetini belirlemek amacıyla SALT skoru tanımlanmıştır, her bir bölge için belirlenen saç kaybı yüzdesi o bölgenin saçlı deride temsil ettiği alan katsayısı ile çarpıldıktan sonra her bölge için elde edilen rakamlar toplanarak SALT skoru hesaplanmaktadır (60).

SALT skoru = [(saç kaybı yüzdesi) sağ yan x 18] + [(saç kaybı yüzdesi) sol yan x18] + [(saç kaybı yüzdesi) üst x 40] + [(saç kaybı yüzdesi) arka x 24]

S1 = <%25 kıl kaybı

S4 = %75-99 kıl kaybı

S2 = %25-49 kıl kaybı

S4a = %75-95 kıl kaybı

S3 = %50-74 kıl kaybı

S4b = %96-99 kıl kaybı

S5 = %100 kıl kaybı

Histopatoloji

AA'da histopatolojik değişiklikler o andaki atağın evresine bağlıdır (61). Histopatolojik inceleme için hem horizontal hem vertikal punch biyopsi almak en doğru yaklaşımdır (43). Tek bir biyopsi alınacaksa horizontal kesitler tercih edilmelidir. Akut evrede; anagen foliküller çevresinde, saç matriks keratinositlerine uzanan, arı kovani şeklinde peribulber CD8+ ve CD4+ T lenfosit infiltrasyonu izlenir, aktif lezyonlarda CD4/CD8 oranı yüksektir. Bu lenfositler, kıl matriks hücrelerinde disorganizasyona ve apoptoza neden olurlar. Meydana gelen dejenerasyon sonucunda melanin kaçışına ve foliküler epitelyum, dermal papilla, foliküler stelada (fibrovasküler yollar) pigment depolanması olur (43).

Lezyonlu deride plazma hücreleri ile AA'nın her aşamasında artmış miktarda eozinofil infiltrasyonu bulunur, etkilenen kıl folikülün içinde ve çevresinde ödem, mikrovezikülasyon, apoptoz, nekroz, vakuoler dejenerasyon da izlenebilir (30).

Subakut evrede, karakteristik olarak azalmış anagen, artmış telogen ve katagen kıllar vardır. Folikül katagen fazdan telogene ilerledikçe gerileyen enflamatuvar infiltrat bazı olgularda görülemeyebilir. Özellikle ileri evrelerde peribulbar infiltrasyonda artmış langerhans hücre sayıları dikkat çekmektedir (62).

Kronik dönemde kıl foliküllerinin çoğu telogen fazda olup, belirgin minyatürizasyon da görülebilir (43).

İyileşme döneminde anagen saçların sayısında artış, telogen kıllarda ise azalma gözlenir. Erken anagen dönemde tam olmayan melanosit aktivasyonu ile oluşan kıl şaftı pigmentsizdir. Tam iyileşme durumunda peribulbar infiltrat kaybolur (10,43).

Ayırıcı Tanı

Çocuklarda, tinea kapitis ve trikotilomani ayırıcı tanıda özellikle düşünülmelidir (11). Dermatoskopik incelemede; foliküler infundibulumda peteşiler, kanca, alev, sarmal kıllar, trikoptilozis görülmesi trikotilomani lehine olan bulgulardır (58).

Diffüz AA olgularında ayırıcı tanıda telogen effluvium ve androjenetik alopesi akla gelmelidir (13). Anagen effluvium, gevşek anagen saç sendromu da ayırıcı tanıya girebilen hastalıklardandır (63).

Sekonder sifilizde farklı şekillerde saç dökülmesi izlenebilir. En karakteristik formu güve yeniği görünümünde yamalıdır. Sekonder sifilizin diğer mukoza ve deri lezyonları açısından hasta ayrıntılı bir şekilde muayene edilmeli ve AA ile ayırımında serolojik testlere başvurulmalıdır (13).

AA skatris yapmayan bir hastalık olmasına rağmen bazen skatris yapan diğer hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması gerekebilir. Skatrisyel alopesilerde folikül açıklık kaybı veya atrofi ön plandadır. Enflamasyon sık olmakla birlikte her zaman bulunmayabilir. Tanıda en değerli yöntem histopatolojik doğrulamadır. Liken plano pilaris, santral sentrifugal skatrisyel alopesi, psödopelad, diskoid lupus, frontal fibrozan alopesi özellikle erken dönemlerde ayırıcı tanıya girebilen alopesik hastalıklardandır (63,64).

Bunlar dışında aplazia kutis ve gelişimsel kıl folikül anomalisine bağlı gelişen, frontotemporal bölgede vellüs kıllar içeren alopesik yamalar ile karakterize angular alopesi de özellikle AA'lı çocuklarda ayırıcı tanıya girebilir (25).

Eşlik Edebilen Hastalıklar

AA'nın diğer otoimmün hastalıklar ile artmış birlikteliği birçok kez bildirilmiştir. Birlikteliğin sebep-sonuç ilişkisi henüz tam olarak ortaya konamamış olup, ilişki birlikte görülme sıklığıdır (65). Ikeda (66), literatürde ilk kez komorbiditeler açısından AA'yı eşlik eden hastalıklar açısından dört grupta sınıflamıştır. Sınıflandırmanın tarihsel değeri olmakla birlikte, birçok araştırmacı tarafından kabul görmemektedir.

AA'nın başlama yaşı ile eşlik eden hastalıkların sıklığında değişiklikler tespit edilmiştir. On yaş öncesi başlayan AA'da atopik dermatit sıklığı artarken, 60 yaş sonrasında ise tiroid hastalıkları daha sık görülmektedir (67).

Atopik dermatit, astım ve alerjik rinit gibi atopik hastalıkları olanlarda AA sıklığının arttığı birçok epidemiyolojik çalışmada tanımlanmıştır ve atopik dermatit varlığı ile AT ve AU gibi daha ciddi seyreden AA sıklığının arttığı gösterilmiştir (43).

Otoimmün tiroid hastalıkları, AA'da en sık rastlanan otoimmün hastalıklardır, insidansı çeşitli yayınlarda farklı oranlarda yüksek olarak raporlanmıştır (20,29). Seyrafi ve ark. (68) AA'lı hastaların %8,9'unda tiroid fonksiyon anormallikleri ve %51,4'ünde ise pozitif otoantikörler saptamıştır. 2018'de yapılan bir meta-analizde; otoimmün tiroid hastalıkları sıklığı %13,9 (Graves hastalığı %1,4 ve Hashimoto tiroiditi %2,9) ve tiroid disfonksiyonları (subklinik hipotiroidi %10,4 ve subklinik hipertiroidi %5,7) %12,5 olarak genel topluma göre belirgin yüksek sıklıkta bulunmuştur (69).

Vitiligonun AA ile birlikteliği, çokça çalışılmış olup, özellikle immünoterapi bazlı AA tedavileri sonucunda da hem tedavi bölgesinde hem de uzak tutulmayan bölgelerde vitiligo ortaya çıkabilmektedir (70). AA'da vitiligo sıklığı %3-8 iken, AA olmayan popülasyonunda vitiligo prevalansı %1 olarak bildirilmektedir (13).

AA hastalarının yakın akrabalarında tip 1 diyabet riski artmışken, hastaların kendilerinde bu riskte artış gözlenmemiştir, diyabet ilişkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (20,29). Bir meta-analizde hastalarda tip 1 diyabet düşük olarak saptanırken, hiperinsülinemi ve metabolik sendrom sıklığı daha yüksek bulunmuştur (69). AA'nın, otoimmün regülatör gen mutasyonuna bağlı oluşan, otoimmün poliendokrinopati sendromun bir bulgusu olarak ortaya çıkabileceği ve bu hastalarda ek olarak tip 1 diabetes mellitus, Addison hastalığı, hipoparatiroidizm, mukokütanöz kandidiazis, kronik atrofik gastrit, penisiyöz anemi, otoimmün hepatit, vitiligo ve hipogonadizm de görülebilir (71-73). Poliglandüler otoimmün sendrom tip 1 tanılı hastaların %33'ünde AA saptanmıştır (72).

Down sendromunda, AA sıklığını %6 olarak artmış olduğu bildirilmiştir (33). Romatoid artrit, psoriasis, lupus eritematosus, çölyak hastalığı, ülseratif kolit, multipl skleroz gibi diğer otoimmün hastalıkların da AA ile birlikteliklerinin arttığını bildiren kimi çalışmalar mevcuttur (20,69). Bu hastalıkların daha fazla AT ve AU gibi yaygın hastalıklarla daha fazla ilişkili olduğu raporlanmıştır (20).

Hematolojik ve biyokimyasal parametrelere AA'lı hastalarda bakılmış, anemi sıklığının yüksek olduğunun özellikle demir eksikliği ön planda iken, pernisiyöz anemi ile anlamlı bir korelasyon bulunamamış (69). Birçok çalışmada serum D vitamini düzeyi düşük bulunurken, D vitamini serum düzeyi ile AA hastalık şiddetini ters korele olarak bildiren yazarlarda mevcuttur (73).

AA'ya literatürde eşlik edebildiği belirtilen hastalık ve bozuklukların genel özeti Tablo 1'de verilmiştir (2,8,73).

Tedavi

Hastalığın doğal seyrini tam olarak değiştirecek mutlak kabul görmüş bir tedavi şu an için bulunmamaktadır. Tüm tedavi

seçenekleri palyatif olup, o an için bulunan durumu kontrol etmeye yöneliktir ve hastalığın kendisini tedavi edememektedir (2,13,15). Sınırlı yama tarzı AA'sı olan hastaların tedavisiz izlemi de mümkündür, bu tip hastaların bir yıl içinde spontan remisyon oranları %80 olarak bildirilmiştir (11). Tedavi planlamasında, genellikle hastalığın yaygınlığı ve hastanın yaşı göz önünde bulundurulsa da; hastalığın süresi, tutulan bölgenin özellikleri, hastanın cinsiyeti, gebelik ve emzirme durumlarının yanında, ilaçlara uyum da dikkate alınmalıdır (16). Bu bilgiler ışığında tedavi şemaları geliştirilmiştir (Şekil 1) (2,43).

Lokal Tedaviler

Intralezyonel Kortikosteroid

Sağlı deri tutulumu %50'den az olan, yetişkin hastalarda ilk tercih edilen tedavi seçeneğidir (6,7). Triamsinolon asetonid, saçlı deride 5 mg/mL (2,5-10 mg/mL, maksimum 3 mL/gün), kaş ve sakalda 2,5 mg/mL (0,5 mL her bir kaş için) konsantrasyonunda, 1 cm'lik aralıkla, 30 gauge iğne ile 0,1 mL miktarında orta

demise intradermal, olarak uygulanır. Enjeksiyonlar 4-6 haftada bir tekrarlanmalıdır. İyileşme genellikle 4-8 haftada başlar, 4 ay içinde etki görülmezse tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (2,13,25). Cevapsızlık hastanın saçlı derisindeki glukokortikoid reseptörlerini aktive eden "thioredoksin redüktaz" enzim eksikliği ile açıklanabilir. On yaş altı çocuklarda enjeksiyon yerinde lokalize ağrı olabileceğinden intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu pek tercih edilmez (7). Sık görülen yan etki minimal geçici atrofi olup, birkaç ay içinde kendiliğinden düzelmesi beklenir (6,11). Ayrıca kaş bölgesinde göze yakın kullanıldığında katarakt ve göz içi basıncını artırma riski vardır (74).

Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler hem çocuklarda hem de erişkinlerde birinci basamak tedavi olsalar da Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onay almamıştır ancak enjeksiyon yapılamayan sınırlı hastalığı bulunan çocuk hastalarda oldukça pratik bir tedavi seçeneğidir. Kortikosteroid enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında daha az etkili olup, %30-50 beklenen cevap ve %63 kadar relaps oranları bildirilmiştir (74). Potens ve orta potens kortikosteroidler çocuklarda tercih edilirken, süper potensli olanlar erişkinlerde kullanılabilir (2). Sınıf I kortikosteroidler oklüzyonlu uygulamada, sınıf II kortikosteroidler ise minoksidil ile kombinasyonunda daha etkili olduğu bildirilmiştir (2,75). Tedaviye cevap için yüksek potensli kortikosteroidler devamlı olarak en az üç ay kullanılmalıdır (11).

Minoksidil

Minoksidilin vazodilatasyon, anjiyogenezis ve potasyum kanalını açma etkilerinin yanında, foliküler DNA sentezini stimüle eder, foliküler keratinositlerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu üzerine *in vitro* olarak direkt etkisi de mevcuttur. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (6). Kıl folikülünün morfolojisini normalleştirdiği, anagen süreyi uzattığı ve minyatürize foliküllerin anagen foliküllere dönüşümünü uyardığı gösterilmiştir (76).

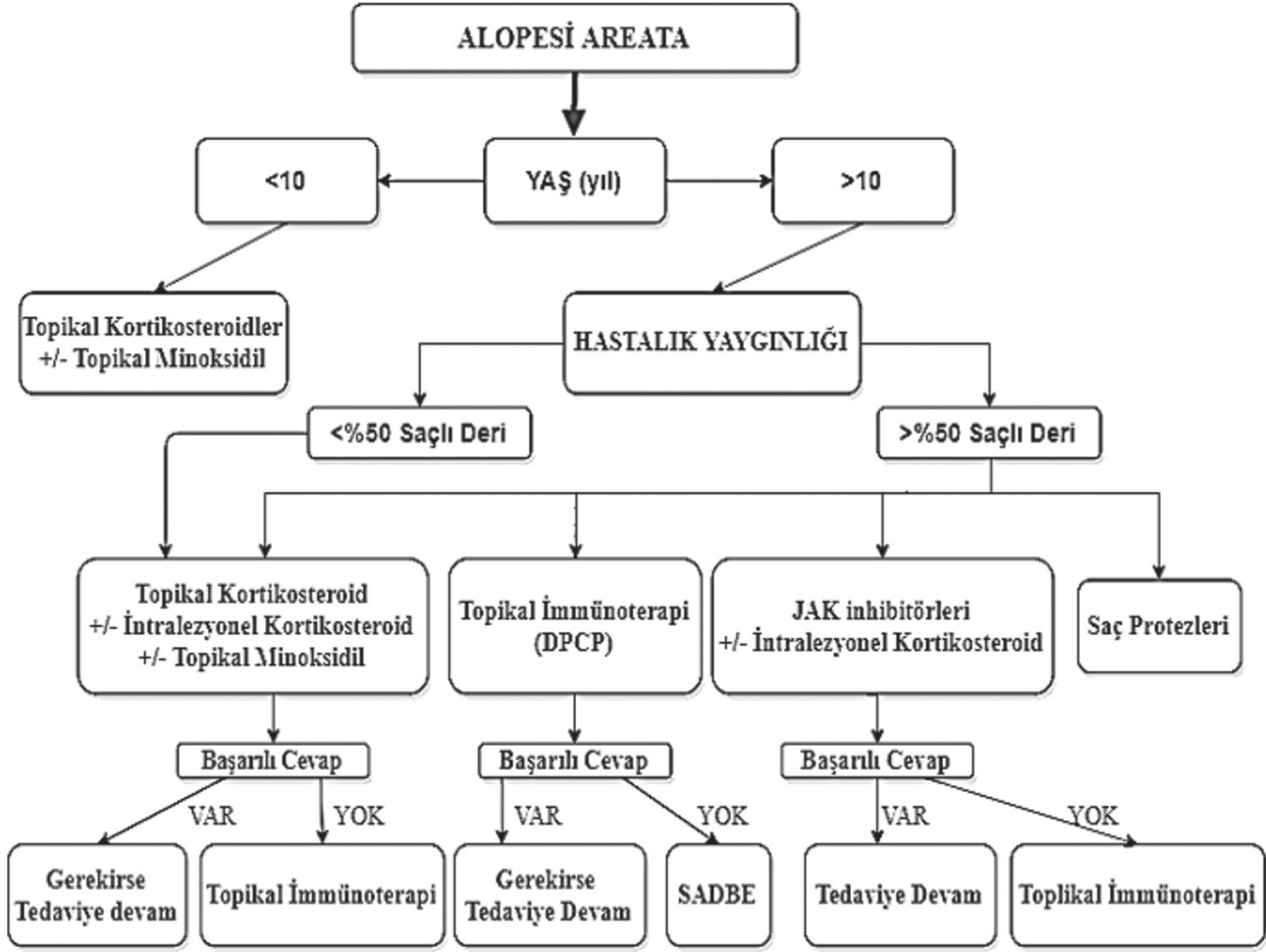
Minoksidilin en etkili formu %5'lik solüsyonudur. %5'lik solüsyonu günde iki kez, genellikle 3 ay ile 1 yıl içinde %20-45 arasında değişen derecelerde yanıt gözlenebilmektedir (6). Çocuklarda erişkinlere göre daha iyi yanıt alınmaktadır (12). Minoksidil tek ilaç olarak tercih edilmeyip genelde diğer tedavilerle kombine olarak kullanılır (74).

Topikal İrritanlar

Antralin (ditranol), tazaroten, azeleik asit AA tedavisinde irritan madde olarak kullanılmakta olup, en çok tercih edileni antralindir (25). Antralin ile kısa süreli kontakt terapi, AA olgularında alternatif bir tedavi olarak kullanılmaktadır. Antralinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte tedavi bölgesinde TNF- α ve TNF- β

Tablo 1. Alopesi areataya eşlik edebilen hastalık ve bozukluklar (2,8,73)

Atopik hastalıklar	Atopik dermatit, alerjik rinit, astım
Otoimmün hastalıklar	Otoimmün tiroititler (Hashimoto, Graves hastalığı)
	Vitiligo, psoriasis, liken planus
	Romatoid artrit, lupus eritematozus
	Enflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı
	Multipl skleroz, myastenia gravis
	Poliglandüler otoimmün sendrom-1, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu
	Addison hastalığı, hipoparatiroidizm
	Kronik atrofik gastrit, penisiyöz anemi
Tip 1 diyabet aile öyküsü	
Genetik hastalıklar	Down sendromu, Cronkhite-Canada sendromu
Psikiyatrik bozukluklar	Anksiyete, depresyon, sosyal fobi, aleksitimi
	Obsesif kompulsif bozukluk, trikotilomani, paranoid bozukluk
Oftalmolojik bozukluklar	Lens opasiteleri, fundus değişiklikleri, katarakt
Odyolojik bozukluklar	Sensörinöral hipoakuzi
Diğer durumlar	Ferritin, D vitamini, çinko eksikliği
	Tiroid fonksiyon bozuklukları (subklinik hipo/hipertiroidi)
	AIDS (HAART tedavi protokolü)
	Porto şarabı lekesi, tırnak değişiklikleri
HAART: Yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavi	



Şekil 1. Alopesi areatada tedavi şeması (2,14)

SADBE: Squarik Asit Di Butil Ester

Tablo 2. Alopesi areatada olumsuz prognostik faktörler (2,10,27)

Puberte öncesi başlangıç
Pozitif aile öyküsü
Eşlik eden atopi, otoimmün hastalık varlığı
Uzun hastalık süresi (>5 yıl)
Hastalıkla ilişkili tırnak tutulumu
Yaygın hastalık (AT, AU)
Ofiyazis
Trizomi 21
AT: Alopesi totalis, AU: Alopesi universalis

ekspresyonunu azalttığı gösterilmiş ve TNF α/β ve INF- γ gibi sitokinlerin üretimini engelleyerek ve immünomodülatör etkisiyle saç büyümesini düzenler (77). Langerhans hücreleri üzerine toksik etkisi gösterilmiş olup, dermisteki T lenfositlerin sayısını da azaltır (78). Antralinin %0,5 veya 1'lik konsantrasyonlarda başlanır, tolere edilebilen kontakt dermatit tablosu oluşturulana kadar ilacın

uygulama süresi arttırılır, tedaviye cevap üç ay içinde beklenir (6,13).

Topikal İmmünoterapi

Kontakt immünoterapi, AA için en etkili ve en iyi dokümente edilen tedavi seçeneklerinden biridir. FDA onaylı olmamakla birlikte kronik ciddi AA'da etkili ve güvenlidir (2,10,11). Etkinliği literatürde çok değişik oranlarda bildirilmekte olup, geniş serilerde %22-68, %17-75 arasında sıklıkta raporlanmıştır (2,3). Tedaviye en düşük cevap özellikle AT ve AU'da gözlenmektedir (2). Güçlü alerjenik özelliği olan maddelerin etkilenmiş deri bölgesine uygulanması sonucunda hafif kontakt ekzema oluşturma amaçlanır (11). Squarik Asit Di Butil Ester (SADBE), difensipron (DPCP) ve ilk kullanılan fakat sonrasında mutajenik etkisinin ortaya çıkmasıyla tedavi seçenekleri arasından çıkarılan dinitroklorobenzen bilinen ve etkinliği gösterilmiş olan kontakt alerjenlerdir (7). İmmünomodülatör etkilerine bağlı olarak; peribulbar CD4+/CD8+ lenfosit oranında azalmaya, perifoliküler bölgedeki T-lenfositlerin interfoliküler alanlara ve dermis doğru

yer değiştirmesine neden olur (2,79). DPCP'nin aksine SADBE tedavisi öncesinde sensitizasyon gerekli değildir. Konsantrasyon artışı her hafta veya 2 haftada bir tedricen yapılır (80). SADBE ile hastaların %29-87'sinde iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (6). Ciddi dermatit gelişimi sonrası doz bir veya iki önceki konsantrasyona düşürülerek veya atlanarak uygulamaya devam edilebilir. Topikal immünoterapilerin gebelikte ve emzirme döneminde kullanılması önerilmez (26).

Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimus bir topikal kalsinörin inhibitörüdür. T-hücre aktivasyonu sonrası oluşan IL-2, INF- γ ve TNF- α gibi bazı sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder (7). Pimekrolimus ise bir askomisin makrolaktam derivativesidir, takrolimusa benzer şekilde anti-enflamatuvar ve immünomodülatör etki gösterir (81).

Bu ajanların tedavideki etkinlikleri tartışmalıdır. Yama tarzı AA'sı bulunan hastalarda %0,05 klobetazol propiyonat ile %1 pimekrolimus tedavisi karşılaştırıldığı bir çalışmada etkinlikler açısından aralarında fark saptanmamıştır (82).

Prostaglandin Analogları

Latanoprost bir prostaglandin F 2α analogu, bimatoprost ise bir sentetik prostamide F 2α analogu olup her iki madde de glokom tedavisinde kullanılmaktadır. Glokom tedavisi sırasında yan etki olarak kirpiklerde pigmentasyon artışı, kalınlaşma ve kirpik sayısında artışa neden olduğu bildirilmiş, bu nedenle kaş ve kirpik alopesisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Literatürde kısmi etkili veya etkisiz olduklarına dair bildirimler olup, etkinlikleri tam olarak henüz kabul görmemiştir fakat adjuvan ajan olarak kaş ve kirpik AA'da tedaviye eklenebileceği yönünde tavsiye vardır (2).

Sistemik Tedaviler

Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler, anti-enflamatuvar etkileri nedeniyle AA tedavisinde kullanılan ajanlardır. Etkili bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, yan etki profili, ilacın kesilmesi ile nüks sıklığı ve uzun süreli tedavi gerektirmesi kullanımını kısıtlamaktadır. Saç dökülmesi %50'den fazla olan hızlı ilerleme gösteren çok odaklı hastalarda kullanımı önerilmektedir (6). Yüksek doz pulse steroid tedavisi AA'da %60 etkili olmakla birlikte, ofiyazis ve kronik AT/AU gibi formlarda etkinliği zayıftır. Ayrıca ilacın kesilmesi ile relapslar fazla olup, çocuklardaki uzun dönem olumlu sonuçları da çok düşüktür (10). Metilprednizolon kullanım dozu yetişkinler için 0,5-1 mg/kg/gün ve çocuklar için 0,1-1 mg/kg/gündür. Tedavi süresi 1-6 ay arası değişir (12). Pulse steroid tedavisinin yan etkileri ve nüks oranının daha az olduğu ve daha kolay tolere edilebildiği bildirilmektedir (6,7).

Fototerapiler

Psoralen ve ultraviyole A (PUVA) tedavisinin T-hücre fonksiyonunu ve antijen sunumunu etkilediği, langerhans hücrelerini azaltarak kıl folikülüne karşı gelişmiş olan lokal immünolojik atağı inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir (2,6).

PUVA tedavisi için yaygın tutulumu olan hastaların seçilmesi ve 30-80 tedavi seansı önerilmektedir (26). Tedaviye cevap oranı %20-73 arasında değişmekle birlikte tedavi kesildikten sonraki nüks oranı da yüksektir (83). Çocuklarda kullanım kısıtlılığına neden olur ve uzun dönemde kıllar çıktıkça ışınların deriye ulaşması zorlaştığından tedavi etkinliği azalabilir (84). Literatürde dBUV-B, UVA-1 ile yapılmış çalışmalar da mevcut olup, AA'da etkinlikleri tam olarak ortaya konamamıştır (85).

Excimer lazer immünomodülatör etkisinden dolayı psoriasis ve vitiligoda kullanıldığı gibi AA'da da tedavide denenmiştir. Çocuklarda ve erişkinlerde yapılan iki çalışmada sırasıyla %60 ve %41,5 oranlarında sınırlı AA'da saç çıkma oranları tespit edilirken, AT/AU'da başarılı bulunmamıştır (86).

Siklosporin

İmmünosüpresan bir ilaç olup T helper hücreleri ve INF- γ 'yı baskılamakta, perifoliküler lenfositik infiltrasyonu azalttığı ve CD4/CD8 oranında azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir (7,73). Sık görülen yan etkilerinden biri hipertrikoz olması araştırmacıları AA tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmüştür (73). Bazı yazarlarca yan etkileri ve tedavi sonrası sık görülen nüksler nedeniyle siklosporinin kullanımı tavsiye edilmemektedir (2,7,10).

Metotreksat

Folik asit antagonisti olan metotreksatın immünosüpresan ve anti-enflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Özellikle şiddetli ve tedaviye dirençli AA'da kortikosteroid ile kombine veya monoterapi olarak kullanılabilmektedir (87).

Sülfasalazin

Hem immünosüpresif hem immünomodülatör etkisi olup, T-hücre proliferasyonunu, NK hücre aktivasyonunu, sitokin ve antikor üretimini inhibe ederek etki gösterir (87).

Biyolojik Tedaviler

AA T-hücre aracılı bir otoimmün hastalık olduğu kabul edildiğinden tedavide T-hücreleri azaltarak, T-hücre aktivasyonunu ve enflamatuvar sitokinleri inhibe ederek etki gösteren birçok biyolojik ajan denenmiştir (7). Literatürde AA hastalarında adalimumab, infliksimab, etanersept ve efalizumab gibi biyolojik ajanlarla yapılan çalışmalarda doğrulanabilir etkili sonuçlar elde edilememiştir, ayrıca romatoid artrit ve psoriasis tedavisi için, anti TNF- α

tedavisi alan hastalarda AA geliştiği olgu raporları da bildirilmiştir (88). Bu bulgular TNF- α 'nın AA mekanizmasında temel bir rolü oynamadığını da düşündürmektedir (7).

JAK İnhibitörleri

Janus kinaz yolağının AA gelişim mekanizmasında rol oynayabileceğini destekler veriler mevcuttur (2) INF- α , IL-2 ve IL-15, AA'daki otoreaktif CD8+ T-hücre infiltrasyonunda belirgin rol oynarlar. Bu sitokinlerin sinyal yolları JAK-1, JAK-2 ve JAK-3 üzerindedir. Bu reseptörlerin inhibisyonu AA'da düzelmeye neden olabilir (2).

%40'tan fazla saç kaybı olan 90 AA'lı hastaya tofasitinib verilerek yapılan bir çalışmada, AT/AU'lu hastaların %77'si klinik olarak tedaviye cevap vermiş, bunların %58'inde %50'den fazla SALT skorunda 4-18 ay içinde düzelmeye görülmüş. AA'lı hastalar ise AT/AU'ya göre tofasitinib tedavisine SALT skorunda daha fazla düzelmeye görülmüş ve hastalık süresi 10 yılın üzerinde olanlarda tedaviye cevap daha düşük bulunmuştur (89).

Topikal tofasitinib ve ruxolitib ile yapılan çalışmalar da mevcuttur. Craiglow ve ark. (90) topikal tedavilere dirençli AU tanılı hastada günde 2 kere kullandıkları %0,6'lık topikal ruxolitib ile başarılı sonuç bildirmişlerdir. Çalışmalar halen devam etmekte olmasına karşın JAK inhibitörlerinin AA'da etkin olarak kullanılabileceği ve umut vadeden bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir.

Diğer Tedaviler

AA'nın halihazırda etiyojiye yönelik kesin ve tam tedavisinin henüz olmamasından dolayı, süregelen zaman içinde hastalığın aydınlatılabilen oluşum mekanizma basamaklarını hipotetik olarak hedef alan birçok ilaç ve tedavi yöntemi denenmiş ve denemektedir. İzoprinozin, timopentin, fumarik asit esterleri, nitrojen mustard, plakuenil, akupunktur, timektomi, kriyoterapi, aromaterapi, dapson, fotodinamik tedavi, beksaroten, kapsaisin bunlardan bazılarıdır (73,74).

Azatioprin özellikle dirençli AA hastalarında denenmiş, pürin antagonisti olup, hücre siklusunun sentez fazını bloke ederek sitotoksik etki ve immüniteyi baskılayarak etki gösterir (91). Literatürde yeterli veri olmamakla beraber azotiopürinin alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Statinler kolesterol düşürücü etkileri yanı sıra güçlü lenfosit modülatör etkileri olan ajanlardır. Simvastatinin lökosit ve endotel hücrelerinin yüzeyindeki adhezyon moleküllerinde "down regülasyon"a yol açarak kıl folikülünde immün ayrıcalığın kaybolmasını önlediği düşünülmektedir (92). Simvastatinin immünomodülatör ve anti-enflamatuvar etkisini artırdığı düşünülen ezitimibin ile kombine edilerek AA'lı hastalarda kullanıldığı çalışmalarda %20-70 kadar

başarılı sonuçlar ancak yüksek relaps oranları elde edilmiştir (93). Feksofenadinin gibi antihistaminik olan ajanların, atopisi bulunan AA hastalarında özellikle immünoterapi ile birlikte verildiğinde başarılı cevabı artırdığını bildiren çalışmalar vardır (94).

Trombositten zengin plazma (PRP), otolog trombositlerce zenginleştirilmiş ve konsantre edilmiş hastanın kendi kan plazmasıdır. PRP; trombosit kaynaklı büyüme faktörü, TGF- β , fibroblast büyüme faktörü, IGF-1/2, vasküler endotelial büyüme faktörü, EGF, IL-8, keratinosit büyüme faktörü gibi faktörlerle ve sitokinlerle zengindir. Bazı çalışmalarda PRP'nin iyi kozmetik sonucu veren, yan etkisi olmayan ve ayrıca hücre proliferasyonunu da en fazla uyaran tedavi yöntemi olarak raporlanmış ve başka çalışmalarla da desteklenmesi halinde AA'da iyi bir alternatif tedavi yöntemi olabileceği vurgulanmıştır (73).

Rekombinant IL-2; regülatör T-hücre inhibitör etkisi dolayısıyla AA tedavisinde de kullanılabileceği ön görülmüştür. IL-2 tedavisinin ciddi yan etkileri olmakla birlikte, AA'da gelecekte bir tedavi seçeneği olabilir (95).

Psikososyal Destek

AA'da jeneralize anksiyete, uyum bozuklukları ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar sık görülmektedir (96). AA'da psikiyatrik hastalıkların tedavisine yönelik yayınlar literatürde sınırlı sayıdadır. Bazı çalışmalarda AA'lı hastalarda depresyon tedavisi ile plaseboya göre daha anlamlı sonuçlar elde edildiği öne sürülmüş, intralezyonel triamsinolon asetonid ile depresyon tedavisi verilenlere karşılaştırıldığında her iki grup arasında alopesik yamaların boyutları açısından fark saptanmaz iken, tedavi kesildikten sonraki 6 ay içerisinde triamsinolon enjeksiyonu yapılan %66,7 hastada nüks olurken, kombine tedavi alan hastaların sadece %20'sinde hastalığın tekrarladığı gözlenmiştir (97).

Psikososyal desteğin bir diğer formu da peruk ve saç ekleri kullanma, özellikle kaş bölgesine uygulanabilen dövme veya kalıcı makyajlar da hastanın kendini daha iyi hissetmesine neden olabilen yaklaşımlardandır. Bu tür kamuflej metotları kullanılan tüm medikal tedavi seçenekleri ile birlikte kullanılabilir (2,74).

Prognoz

Hastalığın otoimmün doğası neticesinde AA, kronik ve rekürren olmaya meyillidir (73). Spontan remisyon oranı yama AA'da 6-12 ay içinde %30-50 iken hastaların %66'sında beş yıl içinde tam saç çıkışı gözlenir. AA'da toplam relaps insidansı %85 olup, 20 yıl takip edilen hastalarda %100'e yakındır. Erken başlangıçlı AA'nın AT'ye ilerleme riski daha yüksektir, çocukluk döneminde başlayan AA %50 AT'ye ilerlerken, erişkinde bu oran %25 kadar bildirilmiştir (11,73).

Bazı faktörlerin, saç çıkışını olumsuz etkilediği, hastalığın progresif ve tedaviye daha dirençli olmasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. AT ve AU gibi yaygın klinik formlarda saç çıkma olasılığı lokalize veya hafif formlara göre daha az olduğu bildirilmiştir (43). Diffüz AA ve yeni tanımlanmış total alopesi formları ise iyi prognoza sahiptir (2). Diğer kötü prognostik faktörler arasında ise ofiyazik tip, tırnak tutulumu, aile öyküsü, atopi, trizomi 21, eşlik eden otoimmün hastalıkların varlığı ve uzun süreli hastalık (5 yıl) bulunmasıdır (Tablo 2) (2,8,10).

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.T., T.K.U., B.E., S.S., Dizayn: A.T., T.K.U., B.E., S.S., Veri Toplama veya İşleme: A.T., Analiz veya Yorumlama: T.K.U., B.E., S.S., Literatür Arama: A.T., Yazan: A.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamıştır.

Kaynaklar

- Gilhar A, Kalish RS. Alopecia Areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 64-69.
- Otberg N, Shapiro J. Alopecia areata. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019: 1517-1523.
- Serdaroğlu S, Gürkan A. Alopesi areata. İçinde: Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S, editörler. *Dermatolojide tedavi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2010: 58-62.
- Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *C. 8, Clin Cosmet Investigatig Dermatol* 2015; 8: 397-403.
- Islam N, Leung PSC, Huntley AC, Eric Gershwin M. The autoimmune basis of alopecia areata: A comprehensive review. *C. 14, Autoimmun Rev* 2015: 81-89.
- Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549-566; quiz 567-570.
- Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007; 46: 121-131.
- James WD, Elston D, Treat JR, Rosenbach MA, Neuhaus I. Diseases of the Skin Appendages. In: *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019: 750-752.
- Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 Through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 628-633.
- Iorizzo M, Tosti A. Alopecia areata and alopecia areata incognita. In: Miteva M, editor. *Alopecia*. 1st ed. Missouri: Elsevier; 2019: 59-69.
- Andrew G, Messenger, Rodney D, Sinclair, Paul Farrant DAR de B. Alopecia areata. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Robert Chalmers DC, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2016: 2265-2342.
- Serdaroğlu S, Oğuz O. Saç hastalıkları. İçinde: Yalçın T, Gürer M, Serdaroğlu S, Aksungur V, editörler. *Dermatoloji*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008: 1295-1344.
- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 177-188, quiz 189-190.
- Balevi Ş. Alopecia areata. *Türkiye Klin J Int Med Sci* 2006; 2: 15-18.
- Shapiro J. Dermatologic therapy: Alopecia areata update. *Dermatol Ther* 2011; 24: 301.
- Aktaş E, Aykol D. Approaches in the treatment of alopecia areata. *Turkderm* 2005; 39: 20-27
- Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: past perceptions. *Int J Dermatol* 2002; 41: 189-190.
- Nanda A, Al-Fouzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 482-485.
- Agre K, McCarthy Veach P, Bemmels H, Wiens K, LeRoy BS, Hordinsky M. Familial implications of autoimmune disease: Recurrence risks of alopecia areata and associated conditions in first-degree relatives. *J Genet Couns* 2020; 29: 35-43.
- Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1055-1060.
- Kavak A, Yeşildal N, Parlak AH, et al. Alopecia areata in Turkey: demographic and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 977-981.
- Dilek N, Saral Y, Dilek R, Yüksel D, Ataseven A. Clinical, demographic and laboratory features of children with alopecia areata. *Turk J Dermatol* 2014; 3: 137-140.
- Putterman E, Castelo-Soccio L. Seasonal patterns in alopecia areata, totalis, and universalis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 974-975.
- Alzolibani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2011; 20: 191-198.
- Sperling LC, Sinclair RD, El Shabrawi-Caelen L. Alopecias. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018: 1171-1174.
- Oya O. Alopesi areata. İçinde: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V, editörler. *Dermatoloji*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008: 1318-1324.
- Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012; 166: 916-926.
- Önder M, Özsoy E, Tüzün Y, ve ark. Pediyatrik dermatoloji'de alopesi areata. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2005: 501-508.
- Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 949-956.
- Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1555-1559.
- Shellow WV, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol* 1992; 31: 186-189.
- Rodriguez TA, Fernandes KE, Dresser KL, Duvic M, National Alopecia Areata Registry. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 525-527.

33. Du Vivier A, Munro DD. Alopecia areata, autoimmunity, and down's syndrome. *Br Med J* 1975; 1: 191-192.
34. McDonagh AJG, Tazi-Ahni R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 405-409.
35. Paus R, Christoph T, Müller-Röver S. Immunology of the hair follicle: a short journey into terra incognita. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 226-234.
36. McDonagh AJG, Snowden JA, Stierle C, Elliott K, Messenger AG. HLA and ICAM-1 expression in alopecia areata in vivo and in vitro: the role of cytokines. *Br J Dermatol* 1993; 129: 250-256.
37. McElwee KJ, Tobin DJ, Bystryn JC, King LE, Sundberg JP. Alopecia areata: an autoimmune disease? *Exp Dermatol* 1999; 8: 371-379.
38. Arca E, Kurumlu Z. Alopesi areatada etyopatogenez, klinik ve tanı. *Dermatoz* 2003; 2: 83-89.
39. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, Lou CD. HLA class II alleles in long-standing alopecia totalis/alopecia universalis and long-standing patchy alopecia areata differentiate these two clinical groups. *J Invest Dermatol* 1995; 104(Suppl 5): 4S-5S. doi: 10.1038/jid.1995.28.
40. Barahmani N, De Andrade M, Slusser JP, et al. Human leukocyte antigen class II alleles are associated with risk of alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 240-243.
41. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature* 2010; 466: 113-117.
42. Betz RC, Petukhova L, Ripke S, et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun* 2015; 6: 5966.
43. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, et al. Alopecia areata: disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 1-12.
44. Kalish RS, Gilhar A. The immunology of alopecia areata and potential application to novel therapies. *Dermatol Ther* 2001; 14: 322-328.
45. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Review: alopecia areata. *N Engl J Med* 2012; 366: 1515-1525.
46. Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med* 2014; 20: 1043-1049.
47. McDonagh AJ, Messenger AG. Alopecia areata. *Clin Dermatol* 2001; 19: 141-147.
48. Cho M, Cohen PR, Duvic M. Vitiligo and alopecia areata in patients with human immunodeficiency virus infection. *South Med J* 1995; 88: 489-491.
49. Teraki Y, Imanishi K, Shiohara T. Cytokines in alopecia areata: contrasting cytokine profiles in localized form and extensive form (alopecia universalis). *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 421-423.
50. Costantino CM, Baecher-Allan CM, Hafler DA. Human regulatory T cells and autoimmunity. *Eur J Immunol* 2008; 38: 921-924.
51. Koca R, Armutcu F, Altinyazar C, Gürel A. Evaluation of lipid peroxidation, oxidant/antioxidant status, and serum nitric oxide levels in alopecia areata. *Med Sci Monit* 2005; 11: 296-299.
52. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 789-794.
53. Rodriguez TA, Duvic M. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 137-139.
54. McElwee KJ, Niiyama S, Freyschmidt-Paul P, et al. Dietary soy oil content and soy-derived phytoestrogen genistein increase resistance to alopecia areata onset in C3H/HeJ mice. *Exp Dermatol* 2003; 12: 30-36.
55. Campbell AW. Autoimmunity and the gut, Autoimmune Dis Hindawi Publishing Corporation. 2014; 2014: 152428 doi: 10.1155/2014/152428
56. Bhat YJ, Latif I, Malik R, et al. Vitamin D level in alopecia areata. *Indian J Dermatol* 2017; 62: 407-410.
57. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 240-241.
58. Abraham LS, Torres FN, Azulay-Abulafia L. Dermoscopic clues to distinguish trichotillomania from patchy alopecia areata. *An Bras Dermatol* 2010; 85: 723-726.
59. Inui S, Nakajima T, Nakagawa K, Itami S. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol* 2008; 47: 688-693.
60. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 440-447.
61. Igarashi R, Morohashi M, Takeuchi S, Sato Y. Immunofluorescence studies on complement components in the hair follicles of normal scalp and of scalp affected by alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1981; 61: 131-135.
62. Kohchiyama A, Hatamochi A, Ueki H. Increased number of OKT6-positive dendritic cells in the hair follicles of patients with alopecia areata. *Dermatologica* 1985; 171: 327-331.
63. Amin SS, Sachdeva S. Alopecia areata: a review. *J Saudi Soc Dermatology Dermatologic Surg* 2013; 17: 37-45.
64. Rakowska A, Slowinska M, Olszewska M, Rudnicka L. New trichoscopy findings in trichotillomania: flame hairs, V-sign, hook hairs, hair powder, tulip hairs. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 303-306.
65. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 73-78.
66. Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica*. 1965; 131: 421-445.
67. Lee NR, Kim BK, Yoon NY, Lee SY, Ahn SY, Lee WS. Differences in comorbidity profiles between early-onset and late-onset alopecia areata patients: A retrospective study of 871 Korean patients. *Ann Dermatol* 2014; 26: 722-726.
68. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezaezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol* 2005; 5: 11.
69. Lee S, Lee H, Lee CH, Lee WS. Comorbidities in alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 466-477.
70. Quaresma MV, Rezende TV de, Maximiliana Maia C, C Poggi B, Luzio P, Paludo P. Vitiligo as a consequence of the use of diphenhydramine in the treatment of alopecia areata. *Glob Dermatol* 2015; 2: 159-160.
71. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997; 17: 393-398.
72. Collins SM, Dominguez M, Ilmarinen T, Costigan C, Irvine AD. Dermatological manifestations of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1088-1093.
73. Trüeb RM, Dias MFRG. Alopecia areata: a comprehensive review of pathogenesis and management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 68-87.

74. Spano F, Donovan JC. Alopecia areata: Part 2: treatment. Canadian family physician Medecin de famille canadien. 2015; 69: 757-761.
75. Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. Arch Dermatol 2000; 136: 1276-1277.
76. Buhl AE. Minoxidil's action in hair follicles. J Investig Dermatol 1991; 96: 735-745.
77. Tang L, Cao L, Sundberg JP, Lui H, Shapiro J. Restoration of hair growth in mice with an alopecia areata-like disease using topical anthralin. Exp Dermatol 2004; 13: 5-10.
78. Tang L, Cao L, Pelech S, Lui H, Shapiro J. Cytokines and signal transduction pathways mediated by anthralin in alopecia areata-affected Dundee experimental balding rats. J Investig Dermatol Symp Proc 2003; 8: 87-90.
79. Shapiro J, Sundberg JP, Bissonnette R, et al. Alopecia areata-like hair loss in C3H/HeJ mice and DEBR rats can be reversed using topical diphencyprone. J Investig Dermatol Symp Proc 1999; 4: 239.
80. Yoshimasu T, Furukawa F. Modified immunotherapy for alopecia areata. Autoimmun Rev 2016; 15: 664-667.
81. Rigopoulos D, Gregoriou S, Korfitis C, et al. Lack of response of alopecia areata to pimecrolimus cream. Clin Exp Dermatol 2007; 32: 456-457.
82. Ucak H, Kandi B, Cicek D, Halisdemir N, Dertlioğlu SB. The comparison of treatment with clobetasol propionate 0.05% and topical pimecrolimus 1% treatment in the treatment of alopecia areata. J Dermatolog Treat 2012; 23: 410-420.
83. Bolduc C, Shapiro J. The treatment of alopecia areata. Dermatol Ther 2001; 14: 306-316.
84. Baykal C. Saç ve kıl hastalıkları. İçinde: Baykal C, editör. Dermatoloji atlası. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2012: 676-692.
85. Bayramgürler D, Demirsoy EO, Aktürk AŞ, Kiran R. Narrowband ultraviolet B phototherapy for alopecia areata. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2011; 27: 325-327.
86. Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata in children. Pediatr Dermatol 2009; 26: 547-550.
87. Gupta AK, Carviel J, Abramovits W. Treating Alopecia areata: current practices versus new directions. Am J Clin Dermatol; 2017; 18: 67-75.
88. Fabre C, Dereure O. Worsening alopecia areata and de novo occurrence of multiple halo nevi in a patient receiving infliximab. C. 216, Dermatology 2008.; 216: 185-186.
89. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients. J Am Acad Dermatol 2017; 76: 22-28.
90. Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical ruxolitinib for the treatment of alopecia universalis. JAMA Dermatol 2016; 152: 490-491.
91. Vañó-Galván S, Hermosa-Gelbard Á, Sánchez-Neila N, et al. Treatment of recalcitrant adult alopecia areata universalis with oral azathioprine. J Am Acad Dermatol 2016; 74: 1007-1008.
92. Namazi MR. Statins: novel additions to the dermatologic arsenal? Exp Dermatol 2004; 13: 337-339.
93. Lattouf C, Jimenez JJ, Tosti A, et al. Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. J Am Acad Dermatol 2015; 72: 359-361.
94. Inui S, Nakajima T, Toda N, Itami S. Fexofenadine hydrochloride enhances the efficacy of contact immunotherapy for extensive alopecia areata: Retrospective analysis of 121 cases. J Dermatol 2009; 36: 323-327.
95. Castela E, Le Duff F, Butori C, et al. Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. JAMA Dermatol 2014; 150: 748-751.
96. Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, García-Hernández MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. Int J Dermatol 2003; 42: 434-437.
97. Abedini H, Farshi S, Mirabzadeh A, Keshavarz S. Antidepressant effects of citalopram on treatment of alopecia areata in patients with major depressive disorder. J Dermatolog Treat 2014; 25: 153-155.

Saçlı Derinin Malign Deri Tümörleri

Malignant Cutaneous Tumours of the Scalp

● Güllü Gencebay

Şırnak Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Şırnak, Türkiye

ÖZ

Saçlı deri malign deri tümörlerinin prognoz ve yayılımı nedeniyle erken tanısının konması önem taşımaktadır. Yüz bölgesinde sıklıkla görülen malign deri tümörleri saçlı deride de görülmektedir. Dermatolojik muayenede saçlı derideki lezyonlar bazen dermatologlar tarafından atlanabilmektedir. Ayrıca hastaların da bu bölgede gelişebilecek bir lezyonu farketmesi zor olmaktadır. Bu derlemede saçlı deride sıklıkla görülen malign deri tümörlerinden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Malign deri tümörü, saçlı deri, prognoz

ABSTRACT

Malignant cutaneous tumours of the scalp are worse prognosis compared with other locations. Thus, early diagnosis of scalp tumours is important. Malignant cutaneous tumors, which are frequently occurred in the face, are also observed in the scalp. The anatomic location is usually poorly examined during dermatological consultations. It is also difficult for patients to notice a lesion that may develop in this location. In this review, malignant cutaneous tumors frequently occurred in the scalp are discussed.

Keywords: Malignant cutaneous tumours, scalp, prognosis

Giriş

Deri tümörlerinin yaklaşık %2'si saçlı deride görülmektedir. Primer veya metastatik tümörler şeklinde ortaya çıkmaktadırlar (1). Saçlı derinin epitel, adneks, damar ve lenfatik ağdan oluşan tabakalı yapısı, gelişebilecek tüm tümör tipleri için zemin oluşturur (2).

Bu tabakalı yapı tümörün yayılımını da etkilemektedir. Saçlı deri ile kafatası arasındaki subaponörotik boşluk, tümörün kemiğe vertikal olarak yayılması yerine horizontal olarak büyümesine neden olur ve tümörün uzak metastazını kolaylaştırır (1,2).

Dermatolojik muayenede dermatologlar tarafından saçlı derideki lezyonlar atlanabilmektedir. Ayrıca hastaların bu bölgede çıkan yeni bir lezyonu farketmesi de zor olmaktadır.

Tüm bu özellikler saçlı derideki tümörlerin prognozunu, diğer bölgelerde gelişen malign tümörlere kıyasla daha kötü yapmaktadır (1).

Epidemiyoloji

Tüm saçlı deri tümörlerinin %1-2'si malign iken, tüm malign deri tümörlerinin %13'ünü saçlı deri tümörleri oluşturur (2). Saçlı deride



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Güllü Gencebay, Şırnak Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Şırnak, Türkiye
Tel.: +90 486 216 75 00 **E-posta:** gullugencebay5@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-1195-4200
Geliş tarihi/Received: 12.01.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 18.02.2021

Atıf/Cite this article as: Gencebay G. Malignant Cutaneous Tumours of the Scalp. Dermatoz 2020;11(4):52-55

en sık görülen malign deri tümörü bazal hücreli karsinom (BHK) iken, ikinci sıklıkta skuamöz hücreli karsinom (SHK) görülmektedir (1). Üç yüz on altı hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, hastaların %57,9'unda BHK, %35,8'inde SHK, %4,1'inde Bowen hastalığı, %1,6'sında ise atipik fibroksantom saptanmıştır (3). Başka bir çalışmada da aynı şekilde bazal ve SHK saçlı deride en sık görülen malign deri tümörleri olarak saptanırken, üçüncü sıklıkta metastastik tümörler saptanmıştır. Bu tümörlerin çoğunluğu 50 yaş üzeri olgularda gözlenmiştir (4).

Saçlı derinin dikkatli muayenesi, hastalığın prognozunu etkileyebileceği için dermatologların bu konudaki hassasiyeti önem taşımaktadır. Bu derlemede saçlı deride en sık görülen malign deri tümörlerinden bahsedilmiştir.

Bazal Hücreli Karsinom

Saçlı derideki malign deri tümörlerinin %85-90'ını BHK oluşturur. Bu bölgedeki lezyonlarda ölüm riski düşüktür (<%0,1) (1).

Saçlı deri BHK prevalansı %1,1-2,7 arasında değişmektedir. Risk faktörleri ultraviyole (UV) ışığı, radyoterapi, immünsüpresyon ve genetik yatkınlıktır (5). Bazı çalışmalar saçlı deri BHK gelişiminin, saç kısa veya androjenetik alopesisi olan erkeklerde daha yüksek oranda olduğunu göstermiştir. Kadınlarda ise daha genç yaşta ve sıklıkla frontal ve vertex bölgesinde görülmektedir (1). UV ışığına maruziyetin miktarı ve süresi, BHK alt tipinin oluşumunu etkiler. UV ışığına uzun süreli maruziyet nodüler tip BHK oluştururken, aralıklı ancak yoğun UV ışığı yüzeysel BHK gelişimine neden olur. Bu nedenle saçlı deride nodüler tip BHK daha sık görülmektedir (6). Kadınlar ise saçın UV ışığından korunması nedeniyle saçlı deriden ziyade yüzün orta hattında ve yüzeysel tip BHK oluşturmaya yatkındırlar (7). Nodüler tip BHK genellikle pigmentasyon ile birlikte görülmektedir ve amelanotik melanom ve Merkel hücreli karsinom ile ayırıcı tanıya girmektedir (1).

Radyoterapinin uzun dönem komplikasyonlarından birinin BHK gelişimi olduğu bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda BHK gelişmiş hastaların öykülerinde çocukluk döneminde tinea capitis tedavisi için radyoterapi aldığı ortaya çıkmıştır (5). Radyasyon nedeniyle oluşan BHK tümörleri, radyasyon öyküsü olmayanlara kıyasla daha agresif seyretmektedir (8).

İdiyopatik saçlı deri BHK'si çocuklarda seyrek olarak görülür. Kseroderma pigmentozum, albinizm veya Gorlin sendromu gibi hastalıklar ile ilişkilidir (1). Ayrıca çocuklarda saçlı derideki nevüs sebaceus lezyonları üzerinde az da olsa BHK gelişim riski bulunmaktadır. Bu lezyonlara profilaktik olarak eksizyon önerilmemekle birlikte klinik takibi iyi yapılmalı, şüpheli lezyonlardan biyopsi alınmalıdır (9).

BHK yavaş büyüyen, agresif invazyon göstermeyen bir tümör olması nedeniyle intrakraniyal invazyon nadirdir. Metastaz veya lokal invazyon insidansı %0,03'tür. Kemik ve dura mater invazyonu, nadir görülen dev BHK tümörlerinde ortaya çıkmaktadır (10).

Skuamöz Hücreli Karsinom

Saçlı deride ikinci sıklıkta görülen malign deri tümörüdür (1). Risk faktörleri uzun süreli UV ışığı ve iyonize radyasyon maruziyeti, düşük Fitzpatrick deri tipi, immünsüpresyon ve kronik lezyonlardır (11). İnsan papilloma virüs enfeksiyonları da patogeneze rol oynamaktadır (12).

SHK, genellikle saçlı deride yoğun güneş hasarı olan yaşlı kişilerde görülür. Genellikle aktinik keratoz zemininde gelişirler (12). Aktinik keratozlardan SHK gelişme riski yılda %0,025 ile %16 arasında değişmektedir (13).

Üzerinde ülserasyon ve nekroz gösteren kronik, iyileşmeyen lezyonlar şeklinde ortaya çıkarlar (11). Dermoskopi SHK tanısı koymada yardımcı bir yöntemdir. Özellikle az saçlı olan veya androjenetik alopesisi olan kişilerde dermoskopide beyaz halkalar, beyaz yapısız alanlar, keratin ve damarların gözlenmesi SHK'yi akla getirmelidir. Ayırıcı tanıda saçlı derinin püstüler dermatozu, Brunsting-Perry müköz membran pemfigoidi ve pemfigus gibi saçlı deride görülebilen enflamatuvar durumlar düşünülmelidir (1).

Genel sağkalıma bakıldığında baş-boyun bölgesindeki tümörlerde sağkalım daha düşüktür (14). Özellikle erkeklerde saçlı deri ve kulaklarda kötü differansiye tip SHK daha sık oranda görülmektedir (15). Ayrıca immünsüprese hastalarda görülen SHK daha agresif seyirlidir. Bu nedenle bu hastalarda erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Verilen agresif tedaviye rağmen bölgesel veya uzak rekürrens riski yüksektir (16).

Malign Melanom

Melanomların yaklaşık %10-25'i baş-boyun bölgesinde ortaya çıkar. Sporadik olabilecekleri gibi premalign lezyonlardan da gelişebilirler. En sık oksipital bölge ve yanaklarda görülmektedir (17).

Saçlı derideki melanomlar diğer baş-boyun bölgesindeki melanomlara kıyasla daha kötü prognoza sahiptir (18). Bir retrospektif kohort çalışmasında saçlı deri melanomu olan hastaların diğer melanomlara göre sağkalım oranlarının düşük olduğu ve bunun daha geniş Breslow kalınlığı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (19). Ayrıca bu bölgenin lenfatik sistem yapısının karmaşık olması nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisinin yapılmasının zor olması ve bu nedenle adjuvan tedavilere başlanmasının gecikmesi de prognozu etkilemektedir (1). Başka bir çalışma, saçlı deri melanomlarının erkeklerde daha sık ortaya çıktığını ve nodüler tipte ve yüksek mitotik aktiviteli bir histolojiye sahip olduklarını

göstermiştir (20). Daha sık olarak yaşlı kişilerde ortaya çıkma eğilimindedir ve genellikle hızlı büyür ve amelanotiktir. Gözden kaçması muhtemel olduğundan saçlı derideki atipik görünümü lezyonların erken tanınması önem taşımaktadır (21). Dermoskopi melanom tanısını koymada yardımcı bir yöntemdir fakat saçlı deride kullanımı zor olabilmektedir. Atipik pigment ağı, düzensiz çizgiler ve mavi-grimsi yapı dermoskopide görülen özelliklerdir (1). Risk faktörleri, premalign nevüs varlığı, çocukluk döneminde güneş yanığı öyküsü, çillerin varlığı, göz, saç rengi ve genetik yatkınlıktır (22).

Metastatik Tümörler

Kütanöz metastazlar, tüm metastazların %0,7-9'unu oluşturur. İç organ malignitelerinin ilk bulgusu veya rekürrens ve kötü prognoz belirtisi olabilirler (23). Uzak organlardan kaynaklanabileceği gibi komşu dokulardaki neoplazmların yayılmasıyla da ortaya çıkabilirler. Uzak organ metastazlarının %5'ini saçlı deri oluşturur (1). Literatürde saçlı deri tutulumu gösteren bazı maligniteler meme kanseri, akciğer adenokarsinomu, papiller tiroid kansinomu, pankreas adenokarsinomu, kolorektal kanserler, servikal kansinom, özofageal kansinom gibi neoplazmlardır (23-29).

Dermoskopik muayenede genellikle atipik vasküler paterne rastlanır. En sık lineer düzensiz damarlar ve dallanan damarlar, daha az sıklıkla noktasal ve virgül benzeri damarlar gözlenir. Bazen de melanositik paterne ait kahverengi çizgiler veya mavi-gri globüller saptanabilir (30). Ayrıca trikoskopi yapılan saçlı deri metastazı olan bir olguda atipik vasküler paternin yanında makro-komodo benzeri periferik siyah noktalar gözlenmiştir (31).

İç organ maligniteleri dışında Langerhans hücreli histiyositoz gibi bazı hematolojik maligniteler de saçlı deride ortaya çıkabilir. Langerhans hücreli histiyositoz, androjenetik alopesi veya seboreik dermatit gibi benign, kaşıntılı durumları taklit edebilir (1).

Adneksiyel Tümörler

Adneksiyel tümörler, saçlı deride pilosebace üniteden veya ekrin/apokrin bezlerden kaynaklanır. Kompozit tümörler olarak birden fazla orjinden ortaya çıkarlar. Histolojik olarak baskın olan komponente göre isimlendirilirler.

Etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte UV ışığı ve radyasyonun patogeneze rol oynadığı düşünülmektedir. Sınırı düzensiz, derin, infiltratif, asimetrik tümörlerdir (32).

Foliküler ünite kaynaklı en sık görülen malign adneksiyel tümörler pilomatriks karsinoma, trikoblastik karsinoma, trikilemmal karsinomdur. Sebace bez kaynaklı ise sebace karsinomdur. Genellikle asemptomatik, pembe-sarımtırak nodül şeklinde görülür. Bazen ülser olabilir.

Ter bezi kaynaklı tümörler daha seyrek olarak görülürler. Tanısını koymak zor olabilir, genellikle uzak metastazlar ile karışır (1).

Sonuç

Saçlı deri tümörlerinin kötü prognozu nedeniyle, erken tanı şansı sağladığı için saçlı derinin dermatolojik muayenesine ayrıca özen gösterilmelidir. Tümör gelişiminde UV ışığının rolü nedeniyle, saçlı derinin korunması yönünde hastalar bilgilendirilmelidir. Ayrıca tümör gelişiminde farklı mekanizmalar da rol oynadığından genç hastaların muayenesi de ihmal edilmemelidir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar herhangi bir yerden finansal destek almamıştır.

Kaynaklar

1. Dika E, Patrizi A, Veronesi G, Manuelpillai N, Lambertini M. Malignant cutaneous tumours of the scalp: always remember to examine the head. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 2208-2215.
2. Prodinge CM, Koller J, Laimer M. Scalp tumors. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 730-753.
3. Leibovitch I, Huilgol SC, Richards S, Paver R, Selva D. Scalp tumors treated with Mohs micrographic surgery: clinical features and surgical outcome. *Dermatol Surg* 2006; 32: 1369-1374.
4. Chiu CS, Lin CY, Kuo TT, et al. Malignant cutaneous tumors of the scalp: a study of demographic characteristics and histologic distributions of 398 Taiwanese patients. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 448-452.
5. Castanheira A, Soares P, Boaventura P. Scalp basal cell carcinoma: a different entity? *Dermatol Ther* 2019; 32: e12828. doi: 10.1111/dth.12828
6. Cho M, Lee J, James CL, Marshman G, Huilgol SC. Scalp basal cell carcinoma: review of 2,202 cases. *Dermatol Surg* 2016; 42: 834-841.
7. Mina MA, Picariello A, Fewkes JL. Superficial basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg* 2013; 39: 1003-1008.
8. Hassanpour SE, Kalantar-Hormozi A, Motamed S, Moosavizadeh SM, Shahverdiani R. Basal cell carcinoma of scalp in patients with history of childhood therapeutic radiation: a retrospective study and comparison to nonirradiated patients. *Ann Plast Surg* 2006; 57: 509-512.
9. Yang CC, Chen YA, Tsai YL, Shih IH, Chen W. Neoplastic skin lesions of the scalp in children: a retrospective study of 265 cases in Taiwan. *Eur J Dermatol* 2014; 24: 70-75.
10. Kwon CS, Awar OA, Ripa V, Said G, Rocka S. Basal cell carcinoma of the scalp with destruction and invasion into the calvarium and dura mater: report of 7 cases and review of literature. *J Clin Neurosci* 2018; 47: 190-197.
11. Kotamarti VS, Feintisch AM, Ciminello F. Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Scalp. *Eplasty* 2015; 20:15: ic39. eCollection 2015.
12. La Placa M, Venturoli S, Barbieri D, et al. Presence of cutaneous human papillomavirus DNA in squamous cell carcinoma of the scalp: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e369-e371. doi 10.1111/jdv.14168
13. Schmitz L, Gambichler T, Kost C, et al. Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2019; 180: 916-921.

14. Sullivan CB, Andresen NS, Kendell N, Al-Qurayshi Z, Pagedar NA. Survival outcomes for advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and Neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019; 128: 949-955.
15. Pyne JH, Barr E, Myint E, Clark SP, David M, Na R. Invasive squamous cell carcinoma: comparison of differentiation grade and tumour depth by anatomical site in 1666 tumours. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43: 3-10.
16. Kadakia S, Ducic Y, Marra D, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp in the immunocompromised patient: review of 53 cases. *Oral Maxillofac Surg* 2016; 20: 171-175.
17. Zito PM, Scharf R. Melanoma of the head and neck. In: *StatPearls 2020 Sep 29* [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 30020620.
18. Ozao-Choy J, Nelson DW, Hiles J, et al. The prognostic importance of scalp location in primary head and neck melanoma. *J Surg Oncol* 2017; 116: 337-343.
19. Xie C, Pan Y, McLean C, Mar V, Wolfe R, Kelly J. Impact of scalp location on survival in head and neck melanoma: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 494-498.e2
20. Tas F, Erturk K. Scalp melanoma is associated with high mitotic rate and is a poor prognostic factor for recurrence and outcome. *Melanoma Res* 2017; 27: 387-390.
21. Xie C, Pan Y, McLean C, Mar V, Wolfe R, Kelly JW. Scalp melanoma: distinctive high risk clinical and histological features. *Australas J Dermatol* 2017; 58: 181-188.
22. Wood RP, Heyworth JS, McCarthy NS, et al. Association of known melanoma risk factors with primary melanoma of the scalp and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 2203-2210.
23. Alizadeh N, Mirpour H, Azimi SZ. Scalp metastasis from occult primary breast carcinoma: A case report and review of the literature. *Int J Womens Dermatol* 2018; 4: 230-235.
24. Yu Q, Subedi S, Tong Y, et al. Scalp metastases as first presentation of pulmonary adenocarcinomas: a case report. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 6147-6151.
25. Phelan PS, Mull JL, Rajput MZ, Musiek AC. Concurrent metastases of papillary thyroid carcinoma to the scalp and Meckel's cave. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr2017222552. doi: 10.1136/bcr-2017-222552.
26. Tavío-Hernández E, Cañete-Ruiz Á, Moreno C, Urech M, Cano-Ruiz A. Multiple scalp metastases as a first manifestation of pancreatic adenocarcinoma. *Rev Gastroenterol Mex* 2015; 80: 287-289.
27. Shah SR, Applebaum DS, Potenziani S, Huttenbach YT, Wolf J, Orenge IF. Cutaneous metastasis to the scalp as the primary presentation of colorectal adenocarcinoma. *Dermatol Online J* 2017; 23: 13030/qt31p698nz. PMID: 29447644.
28. Díaz JFR, Zelaya AH, Rosas AMA. Scalp and skull bone metastasis in cervical carcinoma-a rare entity. *Ecancermedicalscience* 2019; 13: 969.
29. Tarantino IS, Tennill T, Fraga G, Fischer R. Cutaneous metastases from esophageal adenocarcinoma on the scalp. *Cutis* 2020; 105: E3-E4.
30. Chernoff KA, Marghoob AA, Lacouture ME, Deng L, Busam KJ, Myskowski PL. Dermoscopic findings in cutaneous metastases. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 429-433.
31. Ravaoli GM, Starace M, Alessandrini AM, et al. trichoscopy of scalp metastases. *Int J Trichology*. 2019; 11: 86-87.
32. Waqas O, Faisal M, Haider I, Amjad A, Jamshed A, Hussain R. Retrospective study of rare cutaneous malignant adnexal tumors of the head and neck in a tertiary care cancer hospital: a case series. *J Med Case Rep* 2017; 11: 67.

Familiyal Glomanjiyomatozis: Olgu Sunumu

Familial Glomagiomatosis: Case Report

Dua Cebeci¹, Şirin Yaşar², Pembegül Güneş³

¹Gazimağusa Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Gazimağusa, KKTC

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Glomanjiyomatozis asemptomatik çoklu pembeden maviye nodüller veya plaklar şeklinde ortaya çıkan deride bir arteriovenöz malformasyondur. Lezyonların çoklu olarak görülmesi oldukça nadirdir ve tüm olguların %10'unu temsil eder. Ailevi olgular, *glomulin* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Genellikle genç erişkinlerde subungual bölgeleri tercih eden glomus tümörlerinin aksine, glomanjiyomatozisler çoğunlukla çocuklarda veya ergenlikte vücudun çeşitli yerlerinde görülen birden fazla lezyonlarla kendini gösterir. Bu makalede ailesel yaygın kütanöz glomanjiyomatozis tanısını almış 24 yaşında bir erkek olguyu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Glomus, arteriovenöz malformasyon, vasküler lezyon

ABSTRACT

Glomagiomatosis is an arteriovenous malformation of the skin that occurs as asymptomatic multiple pink to blue nodules or plaques. Multiple occurrences of lesions are extremely rare and represent 10% of all cases. Familial cases are caused by mutations in the *glomulin* gene. In contrast to glomus tumors, which generally prefer subungual regions in young adults, glomagiomatosis often manifests itself with multiple lesions in various parts of the body in children or adolescence. In this article, we present a 24-year-old male case diagnosed with familial diffuse cutaneous glomagiomatosis.

Keywords: Glomus, arteriovenous malformation, vascular lesion

Giriş

Glomanjiyomatozis, glomus hücrelerinin küçük kümeleriyle çevrili, dilate venlerin varlığı ile karakterize glomus tümörünün morfolojik varyantıdır (1). Glomanjiyomlar çoğunlukla hastalarda çoklu lezyon halinde bulunur. Bazen hastalarda klinik tablo,

familiyal glomanjiyomatozis olarak adlandırılan birçok sayıda veya tekrarlayan nodüllerden oluşan bir glomanjiyom tümörünün bir varyantını olarak karşımıza çıkar (2). Biz bu makalede gövdesinin belirli yerlerinde çoklu, yumuşak, mavi ve palpasyonla ağrılı nodülleri olan ve aile öyküsü bulunan 24 yaşındaki "familiyal glomanjiyomatozis"li bir erkek hastayı sunuyoruz.



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Dua Cebeci, Gazimağusa Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Gazimağusa, KKTC

Tel.: +90 216 542 32 32 **E-posta:** perolidua@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0001-5746-9326

Geliş tarihi/Received: 04.02.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 18.02.2021

Atıf/Cite this article as: Cebeci D, Yaşar Ş, Güneş P. Familial Glomagiomatosis: Case Report. *Dermatoz* 2020;11(4):56-60

©Telif Hakkı 2020 Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği / *Dermatoz*, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology / *Dermatoz* published by Galenos Publishing House.

Olgu Sunumu

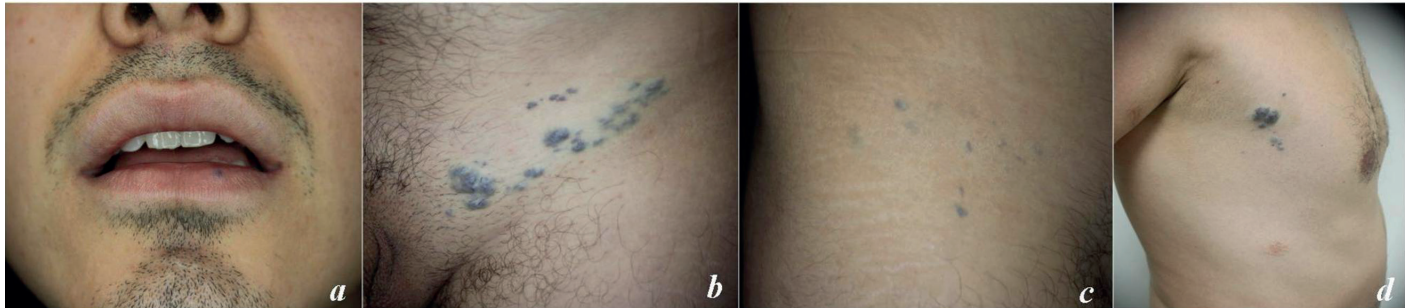
Yirmi dört yaşında erkek hasta, polikliniğimize vücudunun çeşitli yerlerinde mavi renkte lekeler şikayeti ile başvurdu. Lezyonların 3 yaşındayken kendiliğinden geliştiğini ve daha sonra giderek arttığını tarif etti. Aile öyküsünde baba ve amcada da benzer şikayetlerin olduğunu tarifledi. Hastanın dermatolojik muayenesinde kollar, bacaklar, ayak tabanında, gövde ön ve arka yüzde, 0,5-1,0 cm boyutlarında değişen palpasyonla hassas mor renkli subkütan yerleşimli çok sayıda nodüler lezyon saptandı (Resim 1). Histolojik incelemede, endotel hücreleri dermis ve yağ dokusunda birkaç ve birkaç adet dış glomus hücresi tabakası ile kaplanmış geniş kistik olarak alanlar mevcuttu. İmmünohistokimya, boyamasında tümör hücrelerinin alfa-düz kas aktin için pozitif saptandı (Resim 2). Hasta bu bulgularla familiyal glomanjiyomatozis tanısı aldı.

Hastadan aydınlatılmış onamı formu alınmıştır.

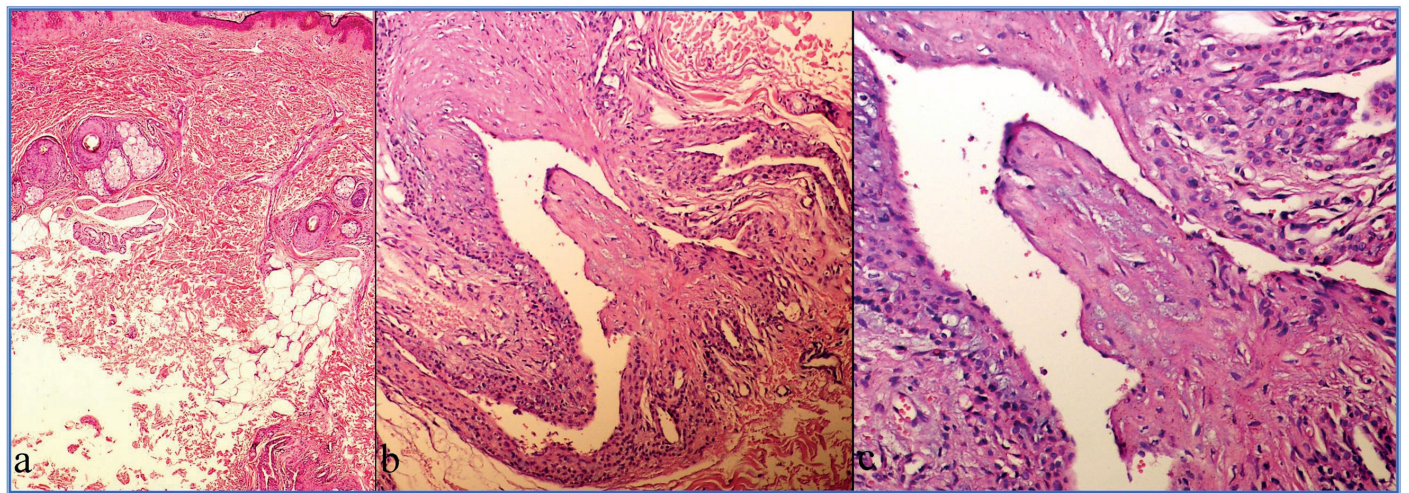
Tartışma

Multipl familiyal glomanjiyomlar, otozomal dominant geçişli nadir vasküler tümörlerdir. Çoğu hastada derinliğe bağlı olarak kırmızı, mor, mavi gibi farklı renklere sahip pigmentli subkütan nodüller ile

kendini gösterir (3). Genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkarlar ve derinin tüm kısımlarını içerebilirler. Multipl glomus tümörleri, soliterlerden daha az yaygındır ve soliter glomanjiyomların aksine ağırlı değildir (4). Histopatolojik olarak özelliği, birkaç adet glomus hücresiyle çevrili geniş ölçüde dilate vasküler boşluklarla karakterizedir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda glomus hücreleri düz kas antijeni (*SMA) ve vimentin 2 ile pozitif boyanır, endotel marker BMA-120 ve anti-Von Willebrand faktörü, diğer hemanjiyomlardan ayırmak için yararlı bir testtir (5). Glomanjiyomdaki malign değişiklik oldukça nadirdir ve sadece birkaç olguda literatürde bildirilmiştir. Multipl glomanjiyomların klinik ayırıcı tanısında venöz malformasyon, özellikle mavi bleb nevüs sendromunu dışlamak adına mutlaka histopatolojik çalışmalar yapılmalıdır (2). Tedavi öncelikle histolojik tanı onaylandıktan sonra ağrı veya kozmetik nedenlerden semptomatik rahatlatmaya yöneliktir. Büyük yüzeyel lezyonlarda, yara izi bırakabileceği için cerrahi girişim çok önerilmemekle birlikte CO₂ ve argon lazerler ile tedavi tercih edilebilir. Skleroterapi ve elektron beam terapi, diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (6). Olgumuzun soygeçmişinde 3 jenerasyonda benzer lezyonların olduğu öğrenildi.



Resim 1. Alt dudak, ve gövdede yerleşim gösteren; hassas, mor renkli çok sayıda subkütan nodüller



Resim 2. Derin dermis ve subkütan dokuya doğru uzanan ektatik damarlar, vasküler yapıların duvarlarında dar eozinofilik sitoplazmalı yuvarlak nükleuslu glomus hücreleri (H&E, x100)

Lezyonlar çocukluk çağından beri bulunmaktaydı. Ağrılı olan bu lezyonların zaman içinde sayıca artmış olduğu tespit edildi. Bizde olgumuzda lezyonlara yönelik aterosklerol ile skleroterapi uyguladık ve lezyonlarda ilk tedavide orta derecede küçülme sağlandı ancak ağrıdan dolayı hasta 2. tedaviyi kabul etmedi.

Sonuç olarak, multipl familial glomanjiyomlar nadir görülen, karakteristik renk değişikliği, ağrı ve hassasiyet nedeniyle değişken semptomlarla kendini gösteren deri lezyonlarıdır. Klinik özellikleri ile teşhis edilebilir, ancak şüpheli durumlarda biyopsi gerektirebilirler. Komplet cerrahi eksizyon bu lezyonlarla baş etmenin etkili bir yoludur, ancak bazen bireysel durumlar için başka yöntemler de seçilmektedir. Bu olgu ile nadir görülen ailesel geçişli glomanjiyoma literatürler eşliğinde tartışılmıştır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: D.C., Ş.Y., P.G., Dizayn: D.C., Veri Toplama veya İşleme: D.C., Analiz veya Yorumlama: D.C., Ş.Y., Literatür Arama: D.C., Yazan: D.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Fitzhugh VA, Beebe KS, Wenokor C, Blacksin M. Glomangiomas: a case report. *Skeletal Radiol* 2017; 46: 1427-1433.
2. Caldach L, Monteagudo C, Martínez E, et al. Familial generalized multiple glomangiomyoma: report of a new family, with immunohistochemical and ultrastructural studies and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 402-408.
3. Conant MA, Wiesenfeld SL. Multiple glomus tumors of the skin. *Arch Dermatol* 1971; 103: 481-485.
4. Schopp JG, Sra KK, Wilkerson MG. Glomangioma: a case report and review of the literature. *Cutis* 2009; 83: 24-27.
5. Aiba M, Hirayama A, Kuramochi S. Glomangiosarcoma in a glomus tumor. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Cancer* 1988; 61: 1467-1471.
6. Barnes L, Estes SA. Laser treatment of hereditary multiple glomus tumors. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12: 912-915.

2020 Hakem Dizini - 2020 Referee Index

Algün Polat Ekinci
Fatma Pelin Cengiz
Özge Askın
Perihan Öztürk
Selda Pelin Kartal

2020 Yazar Dizini - 2020 Author Index

Ali Tanakol	31	Kürşat Göker	24
Ali Türkay	39	Mehmet Katırcıoğlu	7
Aslıhan Özge Birben.....	14	Muazzez Çiğdem Oba	24
Ayşe Serap Karadağ.....	21, 36	Mümtaz Takır	36
Burçe Can Kuru	36	Necmettin Akdeniz	21, 36
Burhan Engin	1, 14, 39	Özge Aşkın	1
Dua Cebeci	56	Pembegül Güneş	56
Ebru İtir Zemheri	21	Samet Bayazıt	1
Ebru Zemheri	36	Seçil Soylu	10
Emel Eşer	27	Server Serdaroğlu	1, 14, 39
Emin Özlü.....	36	Şeyma Özkanlı	21
Eylem Emel Arıkan	21	Şirin Yaşar	56
Fatma Etgü	7	Tuba Yiğit	10
Gülhan Gürel	10	Tuğba Kevser Uzunçakmak	21, 31, 36, 39
Güllü Gencebay	52	Zekayi Kutlubay.....	1, 14, 31
İrem Nur Durusu	10		

2020 Konu Dizini - 2020 Subject Index

Akne/Acne	1	Hiperlipidemi/Hyperlipidemia	24
Alopesi areata/Alopecia areata.....	39	Hiperlipidemi/Hyperlipidemia	36
Antioksidanlar/Antioxidants.....	31	Hipertrigliseridemi/Hypertriglyceridemia	24
Arteriovenöz malformasyon/Arteriovenous malformation	56	Histiyositoz/Histiocytosis.....	36
Asiklovir/Asiclovir.....	7	İzomorfik reaksiyon/Isomorphic reaction	24
Bulguları/Findings	39	İzotretinoin/Isotretinoin	21
Cushing/Cushing	1	Köbner fenomeni/Köbner's phenomenon	24
Depo hastalıkları/Storage disorder.....	36	Kolşisin/Colchicine	27
Dermatoloji/Dermatology.....	1, 27	Komplikasyon/Complication.....	14
Dermoskopi/Dermoscopy	10	Kortikosteroid/Corticosteroids.....	1
Dolgu uygulaması/Filler application	14	Kozmetik uygulama/Cosmetic procedure	14
Enflamatuvar deri hastalığı/Inflammatory skin disease.....	21	Ksantom/Xanthoma	36
Erüptif ksantom/Eruptive xanthoma.....	24	Malign deri tümörü/Malignant cutaneous tumours	52
Estetik/Esthetics	14	Myopati/Myopathy.....	1
Glokom/Glaucoma	1	Oksidatif stres/Oxidative stress.....	31
Glomus/Glomus	56	Patogenez/Pathogenesis.....	39
Granüloma annülaire/Granuloma annulare	21	Perforan granüloma annülaire/Perforating granuloma annulare.....	21
Herpes zoster/Herpes zoster.....	7	Prognoz/Prognosis	52

Pruritus/Pruritus	21	Tendon/Tendon.....	36
Saçlı deri/Scalp	52	Tırnak/Nail	10
Sağlıklı çocuk/healthy child	7	Varisella zoster virüs/Varicella zoster virus.....	7
Sistemik steroid/Systemic steroid	1	Vasküler lezyon/Vascular lesion	56
Stria/Stria	1	Yan etki/Side effect	1
Subungual ekzositoz/Subungual exostosis	10	Yaşlanma/Aging	31
Tedavi/Treatment.....	27, 39		

GERİ ÇEKME NOTU

Dermatoz 2012-3 Eylül sayısında "Yard. Doç. Dr. Nazan KILIÇ AKÇA1, Doç. Dr. Sultan TAŞÇI2 " yazarları tarafından yazılmış ve yayınlanmış olan "Kaşıntı Kontrolünde Kullanılan Nonfarmakolojik Yöntemler - Nonpharmacological Methods Used For Control of Pruritus" başlıklı Derleme yazısı sehven yayınlanmış olup geri çekilmiş olan bir yazıdır.