



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİğİ

**DİRENÇLİ ALOPESİ AREATA HASTALARINDA
İNTRALEZYONEL PRP UYGULAMASI**

Dr. Mert AYDOğAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

**DİRENÇLİ ALOPESİ AREATA HASTALARINDA
İNTRALEZYONEL PRP UYGULAMASI**

Dr. Mert AYDOĞAN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nermin KARAOSMANOĞLU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, değerli hocam Sayın Prof. Dr. H. Meral Ekşioğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığımız süre boyunca her konuda yardımını esirgemeyen, abla olarak gördüğüm idari sorumlumuz ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nermin Karaosmanoğlu'na, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli uzmanlarımıza, asistanlığın bana kazandırdığı güzel dostlarım Fadime Ünal ve Dilek Yiğit'e, asistan doktor arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personelimize teşekkür ederim. Tezimin hazırlanma sürecinde beni yalnız bırakmayan ve desteklerini esirgemeyen Oğuzhan Yılmaz'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca her konuda yanımda olan, tüm zorlukları benimle birlikte göğüsleyen, bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi anne ve babama en içten duygularıyla saygı ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. ETYOPATOGENEZ	3
2.3. KLİNİK	6
2.4. HİSTOPATOLOJİ.....	7
2.5. TANI.....	8
2.6. AYIRICI TANI.....	8
2.7. PROGNOZ	9
2.8. TEDAVİ	9
2.8.1. Lokal Tedaviler.....	9
2.8.1.1. İntralezyonel kortikosteroidler (İLKS).....	9
2.8.1.2. Topikal kortikosteroidler	10
2.8.1.3. Kontakt immünoterapi.....	10
2.8.1.4. Topikal minoksidil	10
2.8.1.5. Trombositten zengin plazma (Platelet-Rich Plasma, PRP).....	11
2.8.1.6. Prostaglandin analogları	11
2.8.1.7. Excimer lazer.....	11
2.8.1.8. Kriyoterapi.....	12
2.8.2. Sistemik Tedaviler	12
2.8.2.1. Sistemik kortikosteroidler	12
2.8.2.2. Diğer immünsüpresif ajanlar	12

2.8.2.3. Janus kinaz (JAK) inhibitörleri	12
2.8.2.4. Ezetimib-simvastatin	13
2.8.2.5. Düşük doz IL-2.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	14
3.1. PRP HAZIRLANMASI VE UYGULANMASI.....	14
3.2. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRME	14
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	16
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39
8. EKLER	45
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	45
EK-2: HASTA TAKİP FORMU	
9. ÖZGEÇMİŞ.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	: Alopesi areata
AT	: Alopesi totalis
AU	: Alopesi universalis
CGRP	: Kalsitonin geni ilişkili peptit
DP	: Dermal papilla
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ERK	: Ekstraselüler sinyal regüle kinaz
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GWASs	: Genom düzeyinde yapılan bağlantı çalışmaları
HPA	: Hipotalamik pituiter adrenal aks
HPV	: Human papilloma virüs
IDO	: İndolamin
IFN-γ	: İnterferon gama
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
İLKS	: İntralezyonel kortikosteroid
JAK	: Janus kinaz
KIR	: Öldürücü immünglobülin benzeri reseptör
MCH	: Melanin konsantre edici hormon
MCHR2	: Melanin konsantre edici hormon reseptör 2
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein 1
MDA	: Malondialdehit
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MICA	: Majör histokompatibilite kompleksi ilişkili sekans A
MIF	: Makrofaj migrasyonu inhibitör faktörü
MSH	: Melanosit uyarıcı hormon
NK	: Natural killer (doğal öldürücü)
NKG2D	: Doğal öldürücü hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan hücre reseptör

PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PRP	: Platelet rich plasma (trombositten zengin plazma)
SALT	: Severity of alopecia tool (alopesi şiddet skoru)
SOD	: Süperoksit dismutaz
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
Treg	: Regülatuar T hücreleri
UVB	: Ultraviyole b
VEGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	SALT skoru hesaplasında saçlı deri alanlarının tüm saçlı deriye yüzdesel oranları.....	16
Şekil 2.	AA hastalarında görülebilen düzenli pitting bulgusu.....	19
Şekil 3.	Hastalara 0-3-6.ayda yapılan pull test sonuçları	20
Şekil 4.	SALT skorunun üç ölçüm periyodundaki ortalamaları.....	21
Şekil 5.	Hastaların 3. ay sonundaki tedaviye yanıt oranları	21
Şekil 6.	Hastaların 6. ay sonundaki tedaviye yanıt oranları	22
Şekil 7.	Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B).....	25
Şekil 8.	Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B).....	26
Şekil 9.	Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B).....	26
Şekil 10.	Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B).....	27
Şekil 11.	Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B).....	27
Şekil 12.	Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B).....	28
Şekil 13.	Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B).....	28

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Katılımcıların kategorik özelliklerine ait tanımlayıcı değerler	18
Tablo 2. Üç farklı periyotta ölçülen SALT skorlarına ait tanımlayıcı değerler.....	20
Tablo 3. SALT skorundaki periyodik değişimler ile yaş ve hastalık süresi ilişkisi	22
Tablo 4. Ek hastalık varlığına göre SALT skorundaki değişime ait tanımlayıcı istatistikler	23
Tablo 5. Aile öyküsü varlığına göre SALT skorundaki değişime ait tanımlayıcı istatistikler	24

ÖZET

AYDOĞAN, M. Dirençli Alopesi Areata Hastalarında İntralezyonel PRP Uygulaması. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022.

Amaç

Çalışmamızda dirençli alopesi areata (AA) tanılı hastalarda ‘platelet-rich plasma’ (trombositten zengin plazma, PRP) tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesini amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2020 - Ağustos 2021 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine başvuran dirençli AA tanısı ile 3 hafta aralıklarla 3 seans PRP tedavisi alan 18-65 yaş arası hastalar değerlendirildi. Cinsiyet, yaş, hastalık süresi, aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar ve tedavi süresinin tedavi cevabına etkisi araştırıldı. Hastaların tedavi öncesi, üçüncü ay ve altıncı ayda ‘severity of alopecia tool’ (alopesi şiddet skoru, SALT) skorları hesaplanarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya dirençli AA’sı olan 20 kadın, 16 erkek olmak üzere toplam 36 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 34.33 ± 10.61 idi. Ortalama hastalık süresi 15.69 ± 7.98 ay idi. Cinsiyet, yaş, hastalık süresi, aile öyküsü ve eşlik eden hastalıklar ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların ortalama SALT skoru birinci, üçüncü ve altıncı aylarda sırasıyla 5,314, 2,897, 1,141 idi. Birinci, üçüncü ve altıncı aylardaki SALT skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,001$). Üçüncü ay sonunda 5 (%13,8) hastada yanıtızsızlık, 7 (%19,4) hastada kısmi yanıt, 11 (%30,5) hastada iyi yanıt ve 13 (%36,1) hastada çok iyi yanıt olduğu saptandı. Altıncı ay sonunda 2 (%5,55) hastada yanıtızsızlık, 1 (%2,77) hastada kısmi yanıt, 3 (8,33) hastada iyi

yanıt ve 30 (%83,3) hastada çok iyi yanıt olduğu saptandı. Ağrı, ekimoz gibi enjeksiyona bağlı yan etkiler dışında ciddi bir yan etki saptanmadı. Hastaların toplam tedavi ve takip süreleri 12 ay idi. Tedaviye yanıt veren 34 hastanın ikisinde 6 ay sonunda relaps gelişti.

Sonuç

PRP tedavisi konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen dirençli AA hastalarında etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. PRP, SALT skoru S1 olan dirençli AA hastalarında klinisyenler için iyi bir tedavi alternatifi olabilir.

Kısa özet

Bu çalışmada dirençli AA tanıli hastalarda PRP tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin değeriendirilmesi amaçlanmıştır. Bu hastalarda PRP tedavisinin etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Alopesi areata, trombositte zengin plazma, PRP

ABSTRACT

Aydogan, M. Intralesional PRP Application in Patients with Resistant Alopecia Areata The Republic of Turkey, Health Sciences University Ankara Health Training and Research Center, Department of Dermatology and Venerology, Specialization Thesis, Ankara, 2022

Objective

In this study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of platelet-rich plasma (PRP) treatment in patients with recalcitrant alopecia areata (AA).

Materials and methods

Patients between the ages of 18-65 who applied to the dermatology outpatient clinic between January 2020 and August 2021 with the diagnosis of recalcitrant AA and who had received 3 sessions of PRP treatment at 3-week intervals were evaluated in the study. The effects of gender, age, duration of disease, family history, comorbidities and duration of disease on treatment response were investigated. The response to treatment was evaluated by calculating the SALT scores of the patients before, at the third and sixth month of the treatment and were also compared statistically.

Results

A total of 36 patients, 20 female and 16 male, with recalcitrant AA were included in the study. The mean age of the patients was 34.33 ± 10.61 . The mean disease duration was 15.69 ± 7.98 months. There was no statistically significant correlation between age, gender, disease duration, comorbidities and treatment response. The mean SALT score of the patients was 5.314, 2.897, and 1.141 at the first, third and sixth month of the therapy respectively. A statistically significant difference was detected between the SALT scores of the first, third and sixth month ($p < 0.001$). It was found that there was no response in 5 (%13,8) patients, partial response in 7 (%19,4), good response in 11 (%30,5), and very good response in 13 (%36,1) patients at the end of the third month. There was no response in 2 (%5,55)

patients, partial response in 1 (%2,77), good response in 3 (8,33), and very good response in 30 (%83,3) patients at the end of the sixth month. Except for injection-related side effects such as pain and ecchymosis, no serious side effects were detected. The total treatment and follow-up period of the patients was 12 months. Of the 34 patients who responded to the treatment, only 2 patients had a relapse after a period of 6 months.

Conclusion

PRP is an effective and safe treatment method in recalcitrant AA patients who do not respond to conventional treatments. It may be a good treatment alternative for clinicians in refractory AA patients with SALT score S1.

Short abstract

In this study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of PRP treatment in patients with recalcitrant AA. PRP treatment has been shown to be effective and safe in these patients.

Key words: Alopecia areata, platelet-rich plasma, PRP

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alopesi areata (AA) anagen kıl follikülünün bulbusuna karşı gelişmiş otoimmün lenfositik bir atak ile karakterli, androjenetik alopesiden sonra skatrisyel olmayan alopesiler arasında ikinci sıklıkta görülen kronik bir hastalıktır. Etnik grup, cinsiyet ve yaştan bağımsızdır.

Alopesi areatanın klinik prezentasyonu küçük, iyi sınırlı, yama şeklinde saç kaybından, tüm saçlı deri ve vücudun tutulumuna kadar değişkenlik gösterebilir (1). AA genellikle kroniktir ve nükslerle seyreder. Saç kaybının yaygın olduğu bir kısım hastada bu durum kalıcı olabilmektedir. AA hastaların yaşam kalitesini etkilemekle birlikte, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıkları da tetikleyebilir. AA tanısı hastanın tipik klinik görüntüsüne göre konulsa da trikoskopi ve histopatoloji tanıda değerli yöntemlerdir (2). Geleneksel olarak tedavide topikal ve intralezyonel kortikosteroidler (İLKS), topikal minoksidil, iritan ajanlar ve yaygın hastalık durumunda sistemik steroid, siklosporin, tofasitinib gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak ilaçların kısıtlı etkisi ve yan etki profilleride göz önüne alındığında efektif ve terapötik tedavi arayışları devam etmektedir (3).

Kıl follikülü kompleks bir yapıya sahiptir. Keratinositlerin terminal diferansiyasyonu sonucunda kıl shaftını üretir. İnsanda ortalama 2-5 milyon kıl follikülü bulunur, bunların 100,000 kadarı saçlı deridedir. Epidermal ve mezenkimal hücrelerin integrasyonu, proliferasyonu, diferansiyasyonu ve döngüsüyle anagen, katagen ve telogen fazlar oluşur. Anagen evre süresi yaklaşık 2-6 yıldır, saçın uzunluğunu belirler. Katagen evrede yaklaşık 2 haftada tüm kıl bulbusunun apopitotik destrüksiyonu gerçekleşir. Saçlı derideki follikülerin yaklaşık %1'i bu evrededir. Telogen faz yaklaşık 3 ay sürmektedir. Bu evrenin sonunda saçlar dökülür ve daha sonra tekrar anagen evreye geçilir (4).

Son yıllarda 'platelet-rich plasma' (trombositten zengin plazma, PRP) eklem hastalıkları, kronik yara iyileşmesi ve cilt rejunevasyonu gibi alanlarda kullanılmakla birlikte AA, patern alopesiler ve hatta skatrisyel alopesilerde de kullanılmaktadır. PRP uygulaması, hastadan alınan venöz kanın santrifüj edilerek trombosit konsantrasyonu yüksek olan plazmanın tekrar hastalığın olduğu bölgeye enjekte

edilmesine dayanır. PRP, büyüme faktörleri ve sitokinlerden zengin olması nedeniyle doku onarımını ve kıl folliküllerinin rejenerasyonunu uyarır (5). Trombositlerde bulunan alfa ve dens granüllerde çok sayıda büyüme faktörü vardır. Özellikle alfa granüllerde bulunan trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\beta\beta$ ve PDGF $\beta\alpha$), epitel büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF1, IGF2), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF β 1 ve 2) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) kemotaksi, anjiyogenez, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını düzenler. Trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin aktivasyonu için aktivatör gerekli olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Bu büyüme faktörleri kıl follikülü bulbus bölgesinde bulunan kök hücrelere ve çevre dokudaki reseptörlerine bağlanırlar. Ligandların bağlanmasıyla kıl follikülünün proliferasyon fazı uyarılır, anagen evre uzar ve kıl büyümesi teşvik edilir (6). PDGF anagen evreyi uzatır ve keratinosit proliferasyonunu sağlar. IGF-1 katagen faza geçişi önler. Fibroblast büyüme faktörü (FGF) dermal papilla (DP) hücrelerinin proliferasyonunu uyarak kıl shaftının gelişmesini sağlar. VEGF salgılanması anagen fazda damarlanmayı artırarak aktif saç büyümesinde rol alır. Kıl follikülleri immün ayrıcalığa sahip bölgelerdendir ve bu durumun regülasyonunda melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), IGF-1 ve TGF gibi moleküller lokal olarak immünsüpresif görev yapmaktadır. PRP uygulaması aynı zamanda ekstraselüler sinyal regüle kinaz (ERK) ve Akt sinyal yolağını aktive eder. Beta-katenin ve FGF-7 ekspresyonunu artırır. Bu sayede DP hücrelerinin proliferasyonu uyarılır ve apoptozisten korunulur. (4). PRP'nin monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) ekspresyonunu baskılaması ve TGF-beta ekspresyonunu artırması nedeniyle antienflamatuvar etki göstermesi AA'da faydalı olabileceğini gösteren diğer mekanizmalardır (7).

PRP uygulaması günlük poliklinik pratiğinde AA tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır, ancak etkinliği üzerinde bir fikir birliği bulunmamaktadır ve bu konuda yapılan çalışmalar da az sayıdadır.

Çalışmamızda daha önce polikliniğimize dirençli AA tanısıyla başvuran ve PRP tedavisi uygulanmış hastalarda retrospektif olarak etkinliğin ve güvenilirliğin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Hastalık prevalansı % 0.1 ve tüm dünyada yaşam boyu hastalık geçirme riski %2'dir. Çoğu hasta 30 yaş altında olmakla beraber yalnızca %20 hasta 40 yaş ve üzerindedir (2). Mirzoyev ve ark. yaptığı bir çalışmada yaklaşık insidans 100,000 insan yılında 20 bulunurken, hayat boyunca hastalığa yakalanma riski %2 bulunmuştur. Erkek ve kadın cinsiyet arasında insidans açısından anlamlı bir fark yoktur. Erkek hastaların daha erken yaşta tanı aldığı raporlanmıştır (2). Çalışmalarda cinsiyete bağlı hastalık şiddeti açısından farklılıklar vardır. Kadınlarda komorbid tırnak tutulumu ve eşlik eden otoimmün hastalık (özellikle tiroid hastalıkları) daha sık bulunmuştur.

Hastaların yaklaşık %10'unda aile öyküsü bulunmakla birlikte, çocuklarda bu oran daha yüksek bildirilmiştir (8).

2.2. ETYOPATOGENEZ

Günümüzde AA patogenezinde kıl folliküllerinin hücresel düzeyde immün ayrıcalığını kaybettiği ve otoreaktif CD8+ T hücreleri ve NK hücreleri tarafından saldırıya uğradıkları gösterilmiştir (9). Daha önce yapılan çalışmalarda kıl follikül bulbusu etrafında enflamatuvar hücrelerin kümелendiği gösterilmiştir. Bu infiltrasyonda CD8 sitotoksik T lenfositler, CD4 T lenfositler ve Langerhans hücrelerinden oluşan antijen sunan hücre topluluğu vardır (9). Hücre saldırısı sonucu immün ayrıcalığını kaybeden kıl follikül epiteli kıl shaftını tutamaz ve klinik olarak alopesi görülür. Anagen kıl follikülü katagen evreye geçer ve pigmentli kıl shaftı üretimi durur.

Alopesi areata gelişiminde genetik faktörlerin rolü çok araştırılmıştır. Özellikle birinci derece akrabalarda hayat boyu risk genel popülasyonu göre daha yüksektir (10). Tek yumurta ikizlerinde AA'nın eş zamanlı görülme oranı %42-55 arasında bulunurken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %0-10 arasında değişmektedir (11). Genom düzeyinde yapılan bağlantı çalışmalarında (GWASs)

kromozom 6,16 ve 18'de birkaç şüpheli lokus bulunmuştur (12). Bu lokuslarla ilişkili çok sayıda gen bulunmasına rağmen diğer yaygın kronik hastalıkların aksine AA için monogenik bir etken bulunamamıştır.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada kopya sayısı değişkenliklerinin genom analizinde melanin konsantre edici hormon reseptör 2 (MCHR2) ve MCHR antisense RNA 1 (MCHR2AS1) genlerinde duplikasyon tanımlanmıştır. Bu durum melanin konsantre edici hormon (MCH) sinyal yolağının AA gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Petukhova ve ark. gen ekspresyonları ve kopya sayısı değişkenliklerinin analizlerini yaptığı bir çalışmada otofaji ve kromatin yapılanmasında görevli ATG4B ve SMARCA2 genlerinin potansiyel olarak AA patogeneze katkı yaptığını bildirmişlerdir (13).

Otoimmün hastalıkların gelişmesinde santral ve periferel immün tolerans anahtar rol oynamaktadır. Kıl follikülü immün ayrıcalıklı bölgelerden biridir. Bu durum sayesinde kıl siklusu boyunca 'bulge' bölgesinde açığa çıkan antijenlere karşı otoimmün bir yanıt verilmesi engellenir (14, 15). Majör histokompatibilite kompleksi 1 (MHC-1) ekspresyonu TGF-beta, alfa-MSH, indolamin (IDO), somatostatin, IGF-1 ve kalsitonin geni ilişkili peptit (CGRP) tarafından baskılanır. MHC'lerin yokluğu immün ayrıcalığın korunmasına katkı sağlamakla birlikte, NK hücrelerinin de aktivasyonu için bir risk faktörüdür. Bu aktivasyonu engellemek için sağlıklı kıl follikülünde üç mekanizmadan bahsedilebilir. Birincisi; keratinositlerdeki MHC-I polipeptit ilişkili sekans A (MICA) sunulmasının azaltılmasıdır. İkincisi; NK hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan doğal öldürücü hücre reseptör (NKG2D) ligandının ekspresyonunun azaltılması ve NK hücresi aracılı destrüksiyonu önleyen öldürücü Ig benzeri reseptör (KIR) ekspresyonunun artırılmasıdır. Üçüncüsü; makrofaj migrasyonu inhibitör faktörü (MIF) üretimi yapılarak NK hücrelerinin kıl follikülü etrafına toplanmasının engellenmesidir (16).

Kıl follikülünde interferon gama (IFN- γ), NKG2D liganları, MHC-I ve MHC-II molekülleri ve bazı kemokinlerin (IL-2, IL-15 vb.) artması otoantijenlerin açığa çıkmasına ve kıl follikülü immün ayrıcalığının kaybedilmesine neden olur (17). Oluşan enflamasyon ile tetiklenen distrofik anagen faz ve prematür katagen faz sonucunda AA gelişimi olur. Neyse ki kök hücreler 'bulge' bölgesinde

bulunduğundan çoğu ağır vakada bile tekrar saç çıkışı gözlenir. AA patogeneğinde CD8 + T hücreler önemli bir yere sahip olsa da NK hücreleri, regülatuar T hücreleri (Treg), Th17 hücreleri, plazmasitoid dendritik hücreler, mast hücreleri ve eozinofiller de patogeneze katkıda bulunur.

Oksidatif stres; MICA ve ULBP gibi NKG2D ligandlarını artırarak kıl follikülünün immün ayrıcalığının bozulmasına neden olabilir ve AA gelişimi tetikleyebilir (14). AA'lı hastalardan alınan kan örneklerinde eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) ve glutasyon peroksidaz (GSH-Px) seviyelerinde azalma, malondialdehit (MDA) seviyesinde ise artış gösterilmiştir (18). Yapılan genetik çalışmalarda AA'da antioksidan bir enzim olan PRDX5'inde dahil olduğu raporlanmıştır (19).

Atopik dermatit ve AA arasındaki bağlantıyı gösteren birkaç çalışma mevcuttur. Atopik hastalarda AA oluşma riski artmıştır. AA lezyonlarında eozinofil ve mast hücreleri tespit edilmiştir (20). AA hastalarında serum IgE seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Zhang ve ark. toz akarlarına karşı alerji ile AA şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada antihistaminikler ve ev tozu akarlarına karşı yapılan desensitizasyon sayesinde atopik AA hastalarında alopesi şiddetinin azaltılabileceği gösterilmiştir (21).

Bağırsak mikrobiyotasının sistemik olarak Th17/Treg dengesini etkilediği ve bazı enflamatuvar hastalıklarda patojenik yolağı tetiklediği bilinmektedir. C3H/HeJ fare modelinde AA'nın gelişme olasılığının diyetdeki bileşenlerden (özellikle soya fasulyesindeki fitoöstrojenler) etkilenebilmesi mikrobiyomun fonksiyonunu gösterir.

Bir çalışmada bağırsak mikrobiyotasının analizinde fekal mikrobiyatanın bileşenleri olan *Parabacteroides distasonis* ve *Clostridiales* vadin BB60 bakteri sayılarının yüksek olduğu hastalarda alopesi universalis gelişme riski artmıştır (22).

Mikrobiyota aynı zamanda deri ve kıl follikülünün fizyopatolojisinde de önemli bir rol oynamaktadır. Saç dökülmesinde mikrobiyal disbiyozun rolüne dair güncel çalışmalarda vurgu yapılmıştır. AA hastalarında *Propionibacterium*

acnes yoğunluğu artarken, *Staphylococcus epidermidis*'in azaldığı gösterilmiştir (23).

Otoimmün hastalıkların etyolojisi multifaktöriyel olmakla birlikte stres hastalıkların çoğunda önemli bir tetikleyicidir. Stres immün sistemi hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aks aracılığıyla etkiler. Hastalık da strese neden olarak bir kısır döngü yaratır (24). Emosyonel travma da AA için bir risk faktörüdür.

Aşılar da AA için muhtemel tetikleyiciler arasında tanımlanmıştır. Bunlar arasında ChAdOx1 nCov-19, herpes zoster, hepatit B, japon ensefaliti, influenza ve kuadriyalan HPV aşısı bulunmaktadır (25-28).

2.3. KLİNİK

Alopesi areatanın klinik görünümü yamasal, iyi sınırlı, hızlı gelişen saç dökülmesi ile karakterizedir. Etkilenen derinin görünümü normal olmakla birlikte enflamasyon ve skarlaşma belirtileri bulunmaz(1, 29). AA hastalarının bazılarında dökülme öncesinde hafif derecede kaşınma ve yanma hissi bulunurken, çoğu hasta asemptomatiktir. Saçlı deri en çok etkilenen alan olmakla birlikte (>%90); kaş, kirpik, sakal, koltukaltı, pubik bölge gibi vücudun diğer kıllı alanları da etkilenebilir. Alopesik yamaların boyutları değişmeyebilir ya da genişleyip birleşebilirler. AA'nın bir çok alt tipi tanımlanmıştır. Bunlar arasında en sık görülen alt tip olan yamasal alopesi areata tek ya da bir kaç yamadan oluşur. Alopesi totalis (AT) saçlı deride tam ya da tama yakın kılların dökülmesidir. Saçlı derinin yanı sıra vücut kıllarının da tam ya da tama yakın dökülmesi ise alopesi universalis (AU) olarak tanımlanır. Ofiyazis (temporal, parietal ve oksipital saç çizgisi boyunca simetrik olarak bant tarzında saç kaybı olması), ofiyazis inversus (skalp merkezinde yaygın saç dökülmesi olmasına rağmen periferinde belirgin tutulumun olmaması) ve akut diffüz alopesi areata (genellikle kadınlarda ani, diffüz saç kaybı ve iyi prognozla karakterizedir) daha nadir görülen tiplerdir (1). Erkeklerde sakal tutulumu ilk ya da tek bulgu olabilir.

Hasta muayenesi sırasında trikoskopiden faydalanmak follikülün, kıl shaftının ve etrafındaki derinin yakından değerlendirilmesini sağladığı gibi biyopsi alınması gereken durumlarda biyopsi yeri seçimine de yardımcı olur. Trikoskopide

‘ünlem işareti saçlar’ AA’nın yaygın ve patognomonik bir göstergesi olarak kabul edilir. Distal ucu daha kalın ve koyu, proksimal ucu ise incelmış ve hipopigmente kırık saç teli ünlem işareti saç olarak tanımlanır. Bu olayın temelinde kıl matriksindeki hücre bölünmesinin inhibisyonu vardır. Eğer bu inhibisyon saç derisi seviyesinde olursa ‘siyah nokta’ olarak tanımlanır (1, 29).

Tırnak değişiklikleri vakaların yaklaşık %10-20’sinde bulunur. Bu vakalar daha çok çocuk ya da şiddetli tutuluma sahip olanlardır. Düzenli pitting, trakiyonişi, longitudinal yarıklanma ve kırmızı lunula görülen değişiklikler arasındadır (30).

Alopesi areata ile ilişkilendirilen hastalıklar arasında atopik dermatit, tiroid hastalıkları, lupus eritematozus, vitiligo, psöriasis, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve romatoid artrit bulunur. Bunlara ek olarak depresyon, anksiyete ve kardiyovasküler hastalıkların da eşlik ettiği vakalar bildirilmiştir (31). AA ve eşlik edebilecek komorbiditeler arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için daha fazla sayıda prospektif kontrollü çalışma gerekmektedir (31). AA ve serum eser elementleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların meta-analizinde yalnızca çinko ve selenyum seviyeleri anlamlı bulunmuştur (32).

2.4. HİSTOPATOLOJİ

Alopesi areatada genellikle tanı konulmakta zorlanılan olgularda biyopsi gerekir. Kesitlerin hem horizontal hem de transvers alınması tanı koymada yardımcıdır. Histopatolojik bulgular hastalığın evresine göre değişkenlik gösterir (1, 29). Akut evrede en sık ‘arı kovanı’ olarak tanımlanan peribulbar lenfositik infiltrat görülür. Buna ek olarak eozinofiller, melanin pigmenti ve fibröz bir bant halinde lenfositler diğer bulgulardır (33). Subakut vakaların yarısında artmış terminal katagen/telogen kıl oranı ve bazı kıl foliküllerinde minyatürizasyon bulunur. Enflamasyon esas olarak anagen kılların etrafında bulunurken, telogen kıllarda bulunmaz. Kronik evrede ise neredeyse tüm folliküller telogen fazda ya da minyatürize şekilde anagen fazdadır. Sebace bez tutulumu gözlenmez.

2.5. TANI

Hastadan alınan öykü ve fizik muayene bulguları tanı koymak için genellikle yeterlidir. Trikoskopi de tanıya yardımcı önemli bir araçtır. Kaşınma, kızarıklık, skuam ve skarın olmadığı düzgün sınırlı oval/yuvarlak kel bir alan AA lezyonunu tanımlar (1). Lezyon periferinden yapılan saç çekme testinin (pull test) pozitif olması hastalığın aktif dönemde olduğu anlamına gelir. Trikograma genelde ihtiyaç duyulmaz.

Trikoskopik incelemede; sarı noktalar, kısa vellüs saçları, siyah nokta, incelen saç, kırık saç, ünlem saç, yeni uzayan saçlar ve domuz kuyruğu saçlar görülebilir. Sarı nokta ve vellüs kıllar daha sensitif iken; ünlem saç, siyah nokta ve kırık saçlar daha spesifik bulgulardır (34). Biyopsi tanı konulamayan hastalar için saklanmalıdır. Biyopsi lezyon periferinden, kıl folliküllerini içerecek şekilde ve subkutan doku dahil edilerek alınmalıdır.

2.6. AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda tinea capitis, trikotillomani, sifilitik alopesi, androjenetik alopesi, telogen effluvium gibi skar bırakmayan alopesilerin yanında liken pilanopilaris, kronik kutanöz lupus eritematozus, frontal fibrozan alopesi gibi skarlaşan alopesiler ve moniletrijs, alopesi universalis konjenita, ektodermal displazi gibi genetik durumlar da düşünülmelidir (1). Yama tipi AA ayırıcı tanılarından tinea capitis genellikle çocuklarda görülür ve enflamasyon, krut, püstüller içerir. Trikoskopisinde virgül, tirbüşon, zigzag saçlar ve Mors alfabesine benzer saçlar bulunur. Trikotillomanide ise tekrarlayan saç çekme sonucu düzensiz sınırlı bir alopesik alan oluşur. Muayenesinde çeşitli uzunlukta kırık saçlar görülür ve çekme testi negatiftir. Sifilitik alopesi ise ‘güve yeniği’ bulgusu ile AA’yı taklit edebilir. Ayırımında öykü ve laboratuvar testlerinden faydalanılır. Androjenetik alopeside AA’daki gibi hızlı ve tam kıl kaybı gözlenmez, yavaş ve progresif bir seyir gösterir. Telogen effluvium ise akut, kendini sınırlayan, tetikleyici bir olayın (doğum yapmak, cerrahi işlem, hızlı kilo vermek vb.) eşlik ettiği bir hastalıktır.

Skarlaşan alopesilerden ayırımında ise biyopsi faydalıdır. Enflamasyon, skar oluşumu ve atrofi başlıca bulgularıdır (1, 29, 33).

2.7. PROGNOZ

Başlangıçtaki yamasal lezyon zamanla büyüeyebilir, sayısı artabilir ya da birkaç ay içinde saç çıkışı görülebılır. Öngörüleemeyen bir şekilde relapslar olabilir (35). Yapılan çalışmalarda hastaların %34-50'sinin ataklar yaşamalarına rağmen bir yıl içinde kendiliğinden iyileştiğiy, %14-25'inin ise AT ya da AU'ya ilerlediğiy bildirilmiştir (35, 36). AT ya da AU'ya ilerleyen vakaların iyileşme oranı %10'un altına düşmüştür. AA'da follikülün 'bulge' bölgesi korunduğuy için uzun süren ağır vakalarda bile yeniden kıl çıkışı izlenebilir (36). İlk ortaya çıkan plağın yaygınlığı prognoz için bir belirteç olarak önerilmiştir. Bununla birlikte puberteden önce başlangıç, uzun süreli hastalık öyküsü, yaygın tutulum, ofiyazis tipi, tırnak tutulumu, pozitif aile öyküsü, atopi ya da otoimmün hastalık varlığı kötü prognoz belirteçleridir (36).

2.8. TEDAVİ

Alopesi areata tedavisinde amaç hastalık progresyonunu durdurmak ve kılların yeniden büyümesini uyarmaktır. Tedaviye başlamadan önce bunların hiçbirinin kúratif bir seçenek olmadığiy hastaya söylenmelidir. Kıl kaybının yaygınlığı ve hastanın yaşı tedaviyi seçmede en önemli faktörlerdir (1). Günümüzdeki çoğuy geleneksel tedavinin sınırlı etkinliğı ve yüksek yan etki profili mevcuttur.

2.8.1. Lokal Tedaviler

2.8.1.1. İntralezyonel kortikosteroidler (İLKS)

Erişkin hastalarda İLKS birkaç lezyonun olduğuy durumlarda birinci basamak tedavi şeklidir. Saçlı derinin %50'sinden azının tutulduğuy hastalarda uygulanır (29). En sık kullanılan ajan 2,5-10 mg/ml arasındaki konsantrasyonlarda

kullanılan triamsinolon asetonid'dir. Enjeksiyon 4-6 hafta aralıklarla uygulanır ve 3-6 ay arasında yanıt alınamazsa kesilir (29).

Tedavinin yan etkileri arasında atrofi, telenjiektazi, hipopigmentasyon olduğundan yüksek dozlara çıkılmamalıdır. Göze yakın yapılan enjeksiyonlarda intraoküler basınç artışı, glokom ve katarakt riski yükselir. Kaş bölgesinde 2,5 mg/ml konsantrasyonunda uygulanmalıdır.

2.8.1.2. Topikal kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler sınırlı yamanın bulunduğu erişkin ve çocuk hastalarda kullanılabilir ancak etkinlikleri tartışmalıdır (37). Yüksek potentli kortikosteoroidler ofiyazis, AT ve AU dışındaki lokal AA'da kullanılabilir (35). Tedavi en az 3 ay devam etmelidir. Yanıt yoksa alternatif tedavilere geçilir. Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri arasında follikülit, kaşınma, yanma, telenjiektazi ve atrofi bulunmaktadır.

2.8.1.3. Kontakt immünoterapi

Kontakt immünoterapinin amacı cilde skuarik asit dibütilester (SADBE) ve difenilsiklopropenon (DPCP) gibi duyarlandırıcı maddeler uygulayarak alerjik kontakt dermatit tablosu oluşturmak ve yeniden saç çıkışını uyarmaktır (38). Bu ajanlar ilk başta düşük konsantrasyonlarda uygulanıp deri sensitize edildikten sonra kademeli olarak konsantrasyonları yükseltilir. Tam olarak mekanizması açıklanamasa da, enflamatuvar hücrelerin kıl follikülünden deriye göç etmesi sağlanarak yeniden kıl çıkması uyandırılır. Yama tipi AA hastaları AT ve AU'ya göre daha iyi yanıt verir (38). Rekürrens oranları %50'ye kadar çıkabilir. Yan etkileri bölgesel lenfadenopati, egzama, ürtiker, diskromi ve vitiligodur (39).

2.8.1.4. Topikal minoksidil

Minoksidil vazodilatör bir ajan olarak hipertansiyonda kullanımının yanı sıra kıl artışını sağladığı için alopesilerin tedavisinde de kullanılmaktadır. Yapılan bir meta analizde %5 minoksidilin etkinliği gösterilse de monoterapi yerine

kombinasyon tedavilerinde kullanılır. Yan etkileri arasında hipertrikoz, irritasyon ve kontakt dermatit yer alır (40).

2.8.1.5. Trombositten zengin plazma (Platelet-Rich Plasma, PRP)

Trombositten zengin plazma hasta kanından otolog olarak hazırlanır. İçeriğinde yüksek konsantrasyonlarda büyüme faktörleri ve sitokinler bulunması sayesinde doku onarımı ve kıl follikül rejenerasyonunu uyarır (5). PRP, ERK ve Akt sinyal yollarını aktive ederken aynı zamanda beta katenin ve FGF-7 seviyelerini artırır. Bu sayede DP hücreleri apoptozdan korunur ve proliferer olurlar (5, 7). PRP aynı zamanda MCP-1 ekspresyonu azaltıp, TGF-beta ekspresyonunu artırarak antienflamatuvar etkisi sayesinde de AA tedavisine katkı sağlar (5). Trink ve ark. yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 45 AA hastasına 1 ay ara ile 3 seans PRP uygulanmış ve plaseboya göre anlamlı saç çıkışı izlenmiştir. Buna ek olarak PRP uygulanan hasta grubunda triamsinolon asetonid (2,5mg /ml) uygulananlara göre daha iyi dermoskopik sonuçlar elde etmişlerdir (41). Diğer randomize kontrollü çalışmalarda PRP etkinliği %5 minoksidile üstün bulunmuş, İLKS ile de benzer etkinlik görülmüştür (42, 43). Yan etki olarak geçici ağrı, eritem, kaşınma ve yanma bildirilmiştir (42).

2.8.1.6. Prostaglandin analogları

Glokom tedavisinde kullanılan latanoprost ve bimatoprost gibi prostaglandin F2-alfa analoglarının kirpiklerde hipertrikoza neden olduğu raporlanmıştır (44). Bu etkilerini muhtemelen kıl follikülünün anagen evresini uzatarak yaparlar (44).

2.8.1.7. Excimer lazer

Excimer lazer 308 nm dalga boyuna sahip monokromatik ultraviyole B (UVB) ışığı üretir. Polikromatik darband UVB'ye göre in vitro çalışmalarda T hücre apoptozunda daha üstün bulunmuştur. Epidermis ve dermoepidermal bileşke hücreleri üzerine çalışarak akut dönemde DNA ve hücre membranı hasarı verirken, kronik dönemde sitokin profilinin değişmesini sağlar. Yapılan bir çalışmada, yama

tipi AA'sı olan 10 hastada lezyon iki bölgeye ayrılarak bir tarafa lazer, diğer tarafa İLKS uygulanmış, tedavi sonunda 6 hastada excimer lazer uygulanan tarafta %50'den fazla saç çıkışı olmuştur (45).

2.8.1.8. Kriyoterapi

Sıvı azot dermatolojide çeşitli keratozlarda ve malign tümörlerde kullanılan bir tedavi aracıdır. Donmaya bağlı vazokonstriksiyon ve sonrasında vazodilatasyon oluşturarak AA da kıl folliküllerine giden kan akımını artırır. Süperfisyal kriyoterapinin değerlendirildiği 353 hasta içeren retrospektif bir çalışmada hafif ve orta şiddetli AA'da etkili bir yöntem olduğu bildirilmiştir (46).

2.8.2. Sistemik Tedaviler

2.8.2.1. Sistemik kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler özellikle akut progresif fazda yaygın olarak kullanılırlar. Oral, intramüsküler, intravenöz yollardan verilebilirler. Optimal kullanımı hakkında bir görüş birliği bulunmamakla birlikte günlük 0,5 mg/kg/gün prednizolon tedavisi oral olarak başlanır. Sonrasında 6-12 hafta içinde azaltılarak kesilir (47).

2.8.2.2. Diğer immünsüpresif ajanlar

İmmünsüpresif ajanlar sistemik steroid tedavisine dirençli ve/veya yaygın lezyonu olan hastalarda tercih edilir. Bu ajanlar arasında metotreksat, siklosporin, azatiyopürin, sülfasalazin ve fosfodiesteraz inhibitörleri vardır (48-50).

2.8.2.3. Janus kinaz (JAK) inhibitörleri

Tedaviye dirençli, jeneralize alopesi areatalı olgularda veya alopesi totalis/universalis vakalarında JAK inhibitörleri umut vaad eden ajanlardır. Oral tofasitinib AA tedavisinde en çok kullanılan JAK inhibitörüdür. JAK1/3'ü inhibe

eder. Tedaviye yanıt iyi olmakla birlikte, tedavi kesildiğinde 2-3 ay içerisinde nüks oranı fazla olduğundan idame tedavi önem taşımaktadır. İlacın en önemli yan etkisi artmış enfeksiyon riski ve herpes zoster aktivasyonudur (51).

2.8.2.4. Ezetimib-simvastatin

Statinlerin lipid düşürücü etkilerine ek olarak antienflamatuvar ve immünmodülatör etkileri de olmasından dolayı AA tedavisinde denenmiştir. Cervantes ve arkadaşlarının derlemesinde iki vaka sunumu ve üç küçük vaka serisi bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ezetimib – simvastatin etkinliği gösterilmiştir. Ancak tedavi etkinliğinin kanıtlanabilmesi için daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (52).

2.8.2.5. Düşük doz IL-2

Alopesi areata patogenezinde Treg hücre eksikliğinin kıl follikülü immün ayrıcalığının bozulmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Düşük doz IL-2 tedavisinin Treg hücre sayısını artırarak enflamasyonu baskıladığı ve immün sistem aktivitesinin regülasyonunu sağladığı bilinmektedir. Bundan yola çıkarak Le Duff ve ark. 43 hastanın dahil edildiği prospektif randomize kontrollü bir çalışma yapmış ancak bu tedavi etkin bulunmamıştır (53).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. PRP HAZIRLANMASI VE UYGULANMASI

Polikliniğimizde PRP kozmetik veya tedavi amaçlı olarak uygulanan bir işlemdir. Hastalara işlemden önce PRP uygulamasının avantaj ve dezavantajları açıklanarak anlatılır ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu doldurulur. Hastalarda aktif ilaç kullanımı sorgulandıktan sonra tedavi öncesi bir hafta ve tedavi sonrası bir hafta boyunca non-steroid antienflamatuar ilaç kullanmaması söylenir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda Class Iib sertifikasına sahip T-LAB PRP Kiti kullanılmıştır. Hastalardan, kendiliğinden vakumlu iki adet tüplerin her birine 8 ml olacak şekilde kan toplanarak T-LAB M415P santrifüjü kullanılmış ve 2000 rpm 2 dakika protokolü uygulanmıştır. Santrifüj sonrası yukarıda kalan plazmanın hepsi 18 gauge bir enjektör yardımıyla toplanır. Elde edilen PRP'deki trombosit konsantrasyonu bazal serum değerinin 3-7 katına çıkarılmış olur. Hazırlanan PRP'ye herhangi bir aktivatör katılmadan 30 gauge enjektör ile saçlı derideki alopesik alanlara bir santimetre aralıklarla 0,05-0,1 ml/cm² hacminde enjekte edilir. Bu işlem 3 hafta aralıklarla 3 seans olacak şekilde tekrarlanır.

3.2. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRME

Çalışmamıza 01.01.2020-01.08.2021 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran tedaviye dirençli AA hastaları dahil edilmiştir. Bu tarihler arasında 18-65 yaş arası, daha önce topikal tedaviler ve İLKS tedavilerine yanıtız ve PRP tedavisi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Hastalara 3 hafta aralıklarla 3 seans PRP tedavisi uygulanmış ve 6. ay kontrollerinden sonra 6 ay daha takip edilmiştir. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri arasında; PRP tedavisi öncesi son 1 ay içinde başka bir tedavi almış olan hastalar, trombosit bozukluğuna sebep olabilecek sistemik hastalıklara sahip olanlar (malignite, hematolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, HIV, hepatit B-C, immünsüpresyon), antikoagülan tedavi alanlar, hemoglobulin<10 g/dL, trombosit <150000/mm³

olanlar, gebe ya da emziren hastalar, etkilenen alanda cilt enfeksiyonu, cilt kanseri olan hastalar bulunmaktadır.

Çalışmaya toplam 36 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, aile öyküsü, tırnak değişiklikleri, eşlik eden hastalıkları, takip süresi ve tedavinin yan etkileri kaydedilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası klinik fotoğraflar dermatoloji polikliniği hasta fotoğrafları arşivi üzerinden elde edilmiştir. Hasta fotoğrafları üzerinden Severity of Alopecia Tool (SALT) skoru hesaplanarak klinik yanıt değerlendirilmiştir. Hastanın SALT skoru muayene sırasında kolay uygulanabilen ve AA hastalarında saç dökülme şiddetini ölçmekte kullanılan klinik gözleme dayanan bir değerlendirme yöntemidir (54). Saçlı deri vertexs %40 (0,4), sağ yan profil %18 (0,18), sol yan profil %18 (0,18) ve saçlı deri arka alanı %24 (0,24) olarak toplamda %100 olacak şekilde dörde bölünür (Şekil 1). Bölgelerden her birindeki saç dökülme skoru o bölgedeki kılsız alan yüzdesinin o bölgenin tüm saçlı derideki yüzdesi ile çarpılmasıyla bulunur. SALT skoru dört bölgedeki skorların toplamını ifade eder. Örneğin bir hastanın vertex, sağ, sol ve arka alandaki saç dökülme oranları sırasıyla %10, %20, %30 ve %40 ise;

$$\text{SALT skoru}=(10\times0,4)+(20\times0,18)+(30\times0,18)+(40\times0,24)=4+3,6+5,4+9,6=22,6$$

olarak hesaplanır.

AA araştırma değerlendirme kılavuzunda tanımlanan kriterlere göre;

S1 : <%25

S2: %25-%49

S3: %50-%74

S4a: %75-%95

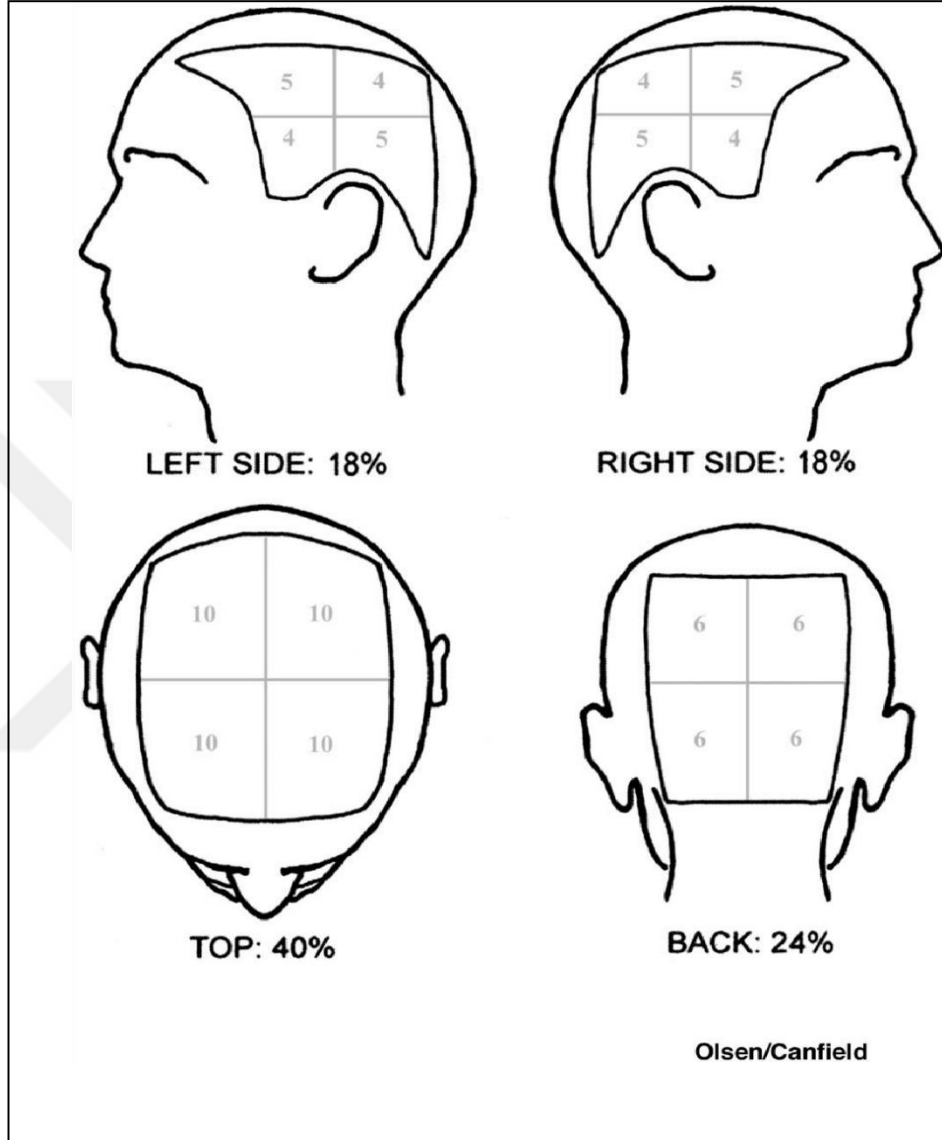
S4b: %96-%99

S5: AT, AU

olacak şekilde sınıflandırılmıştır (55).

Çalışmaya alınan tüm hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay sonundaki SALT değerleri hesaplanarak tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. Tedaviden fayda gören hastalarda relaps gelişip gelişmediği hastanemiz veritabanında yer alan takip notlarından veya bilgileri mevcut olmayan hastalarda sistemimizde kayıtlı telefon

numaraları üzerinden hastalara ulaşılarak öğrenilmiştir. Ayrıca yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ek hastalıklar ve aile öyküsünün tedavi yanıtını etkileyip etkilemediği değerlendirilmiştir.



Şekil 1. SALT skoru hesaplanmasında saçlı deri alanlarının tüm saçlı deriye yüzdesel oranları

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Ölçülen özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler, özelliğin türüne bağlı olarak ortalama, standart sapma (SD), ortanca değer, birinci (25th) ve üçüncü çeyrekler

(75th), sayı ve % frekanslar olarak hesaplandı. Sayısal özelliklerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile incelendi ve sayısal ölçümlerin normal dağılım göstermediği belirlendi. Her bir periyotta ölçülen SALT skoru bakımından ve periyodik değişimler açısından çeşitli grupların (aile öyküsü olan ve olmayan, ek hastalığı olan ve olmayan, cinsiyet gibi) karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. SALT skorunda meydana gelen periyodik değişimin anlamlı olup olmadığı Friedman testi ve hangi periyotlar arasında anlamlı fark olduğu ise post hoc Dunn test ile değerlendirildi. Yaş ve hastalık süresi ile SALT skorunda meydana gelen değişimler arası ilişkiler Spearman rank korelasyon analizi ile incelendi. Üç farklı ölçüm periyodunda saç çekme testi sonucuna göre elde edilen pozitiflik oranlarının karşılaştırılmasında Cochran Q test ve Conover post-hoc testi kullanıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ alındı ve hesaplamalarda SPSS (ver. 23) programı kullanıldı.

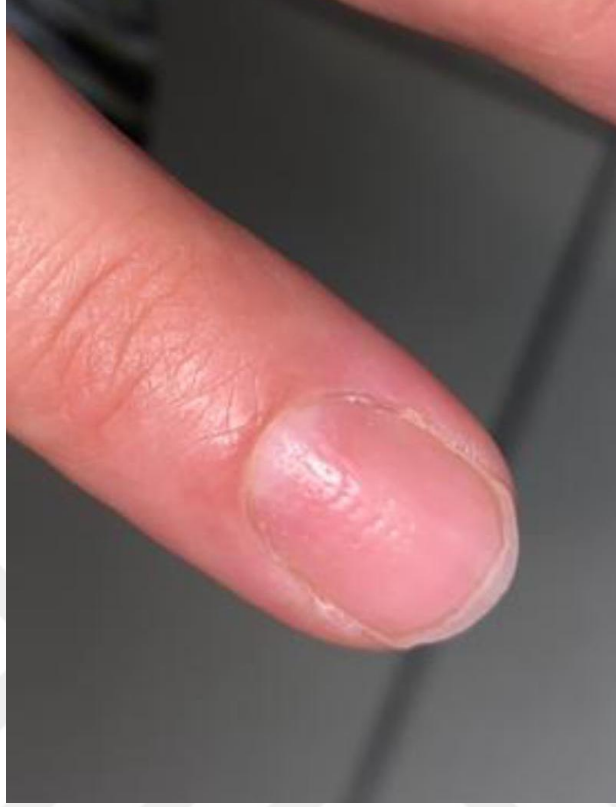
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 36 hastanın tamamı yama tipi AA hastasıydı ve yaş aralığı 21-61, yaş ortalaması 34.33 ± 10.61 'di. Hastalık süreleri 12-60 ay arasında değişmekteydi ve hastalık süresi ortalama 15.69 ± 7.98 ay olarak bulundu. Ayrıca cinsiyet, ek hastalık, aile öyküsü, yan etki sıklığı, kıl çıkma zamanının dağılımı ve pigmentasyon durumu değerlendirildi (Bkz. Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcıların kategorik özelliklerine ait tanımlayıcı değerler

		n	%
CİNSİYET	E	16	44,4
	K	20	55,6
EK HASTALIK, BULGU	Yok	30	83,3
	Var	6	16,7
AİLE ÖYKÜSÜ	Yok	33	91,7
	Var	3	8,3
PULL TEST 0. AY	Negatif	8	22,2
	Pozitif	28	77,8
PULL TEST 3. AY	Negatif	23	63,9
	Pozitif	13	36,1
PULL TEST 6. AY	Negatif	30	83,3
	Pozitif	6	16,7
YAN ETKİ	Yok	20	55,6
	Var	16	44,4
KIL ÇIKMA ZAMANI (AY)	1	28	77,8
	2	8	22,2
ÇIKAN KILIN PİGMENTASYON DURUMU	depigmente	11	30,6
	pigmente	25	69,4

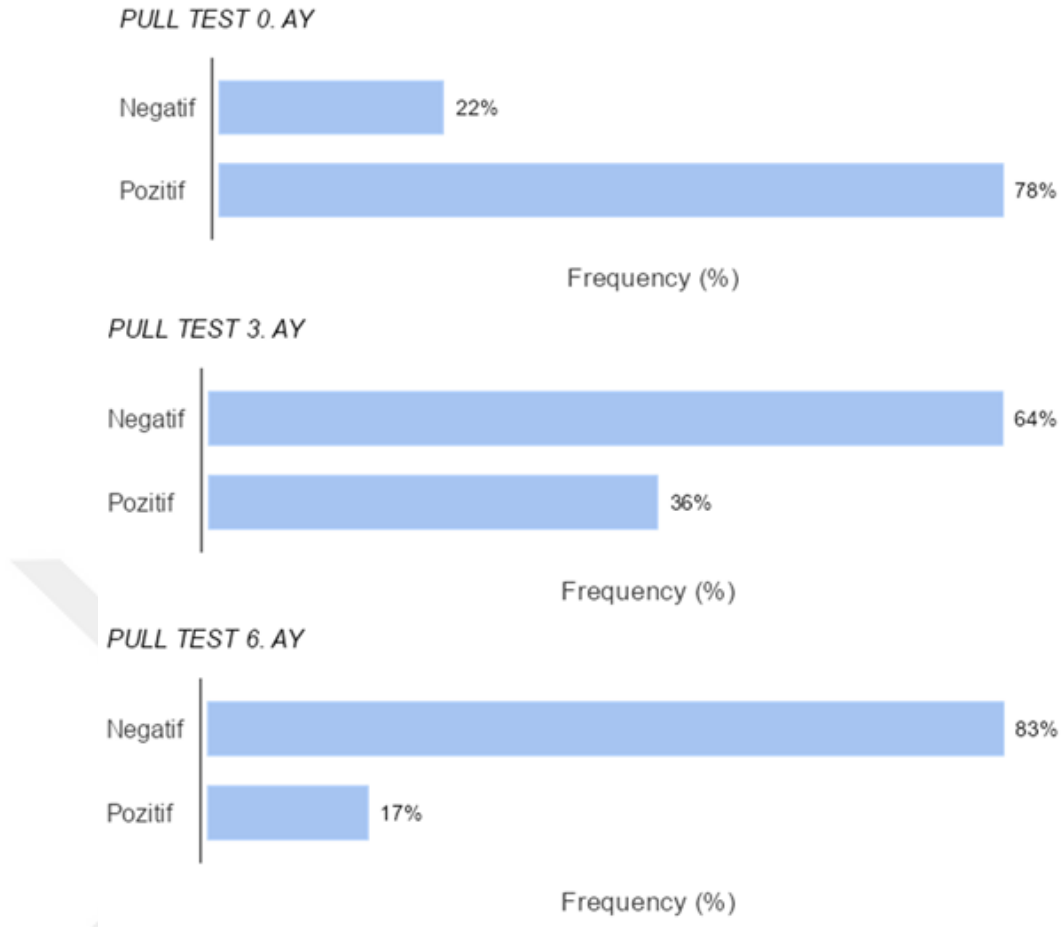
Hastaların sadece birinde tırnak tutulumu saptandı (Şekil 2).



Şekil 2. AA hastalarında görülebilen düzenli pitting bulgusu

Toplam 6 (%16,6) hastada (bir hastada atopik dermatit, bir hastada çölyak hastalığı, bir hastada kronik gastrit, bir hastada kolelitiazis, bir hastada depresyon, bir hastada astım) eşlik eden sistemik hastalık mevcuttu.

Hastalar 0, 3 ve 6. aylarda pull test ile değerlendirmeye alındı. Başlangıçta (0. ay) 28 kişi pozitif (%77.8), 3. ayda 13 kişi pozitif (%36.1) ve 6.ayda 6 kişi pozitif (%16.7) idi (Şekil 3). 0.ay ile 3.ay arasında ($P<0.001$) ve 0.ay ile 6.ay arasında ($P<0.001$) pull test değerlendirme sonuçları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunurken; 3.ay ile 6.ay arasında istatistiksel anlamlı farklılık ($P=0.070$) görülmemiştir.



Şekil 3. Hastalara 0-3-6.ayda yapılan pull test sonuçları

Hastalarımızın tamamı AA araştırma değerlendirme kılavuzuna göre S1 grubuna dahildi. 0, 3 ve 6. aylarda ölçülen SALT skorları değerlendirmeye alındı. Ölçüm yapılan üç periyot arasında SALT skoru açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu ve skorun 6. aydaki ölçüme kadar anlamlı düzeyde düştüğü görülmüştür ($P<0.001$) (Tablo 2) (Şekil 4).

Tablo 2. Üç farklı periyotta ölçülen SALT skorlarına ait tanımlayıcı değerler

	N	Ort	SS	Yüzdelikler			P
				25	Ortanca	75	
SALT (0.AY)	36	5,314 ^a	5,0082	2,40	3,60	5,25	<0.001
SALT (3.AY)	36	2,897 ^b	3,6751	,40	1,60	3,23	
SALT (6.AY)	36	1,141 ^c	2,1210	0	0	1,35	

*: Friedman test ve post hoc Dunn test, Ortalamaların yanında yer alan farklı harfler anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir.

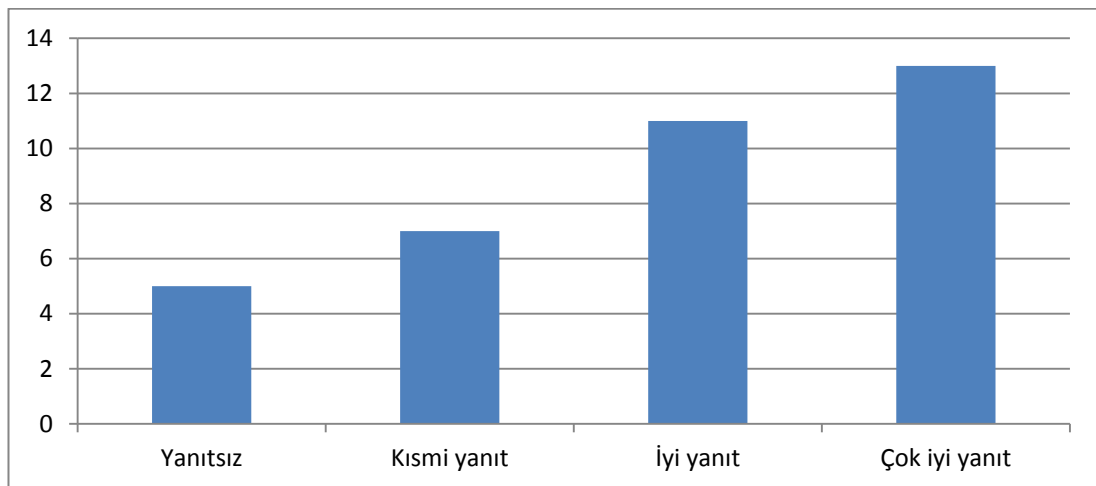
Ort: Ortalama, SS: Standart sapma



Şekil 4. SALT skorunun 0, 3 ve 6. aylardaki ortalamaları

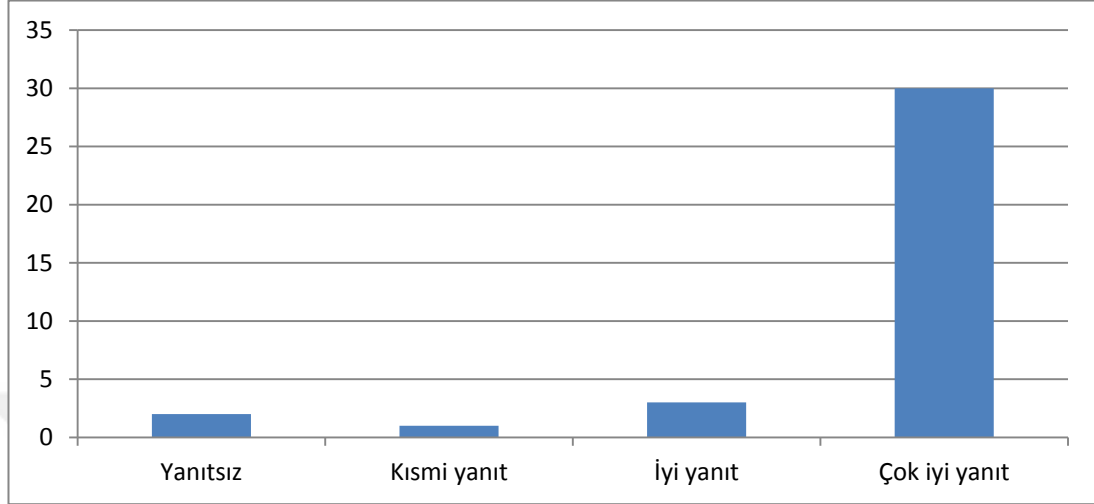
Tedavi sonrası yanıtların değerlendirilmesinde; SALT skorunda artış olması, değişim olmaması ya da %25'ten daha az azalma olması yanıtızsızlık, %25-49 arası azalma olması kısmi yanıt, %50-74 arası azalma olması iyi yanıt, %75 ve üzeri azalma olması çok iyi yanıt olarak değerlendirilmiştir.

Üçüncü ay sonunda tedaviye yanıt oranlarına bakıldığında 5 hastada yanıtızsızlık, 7 hastada kısmi yanıt, 11 hastada iyi yanıt ve 13 hastada çok iyi yanıt olduğu saptandı (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların 3. ay sonundaki tedaviye yanıt oranları

Hastalar altıncı ayın sonunda tekrar değerlendirildiğinde 2 hastada yanıtızsızlık, 1 hastada kısmi yanıt, 3 hastada iyi yanıt ve 30 hastada çok iyi yanıt olduğu saptandı (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaların 6. ay sonundaki tedaviye yanıt oranları

0, 3 ve 6. aylarda SALT skorunda meydana gelen değişim hesaplanarak bu değişimin yaş ile ilişkisi değerlendirildi. Başlangıç ölçümünden 3.aya kadar meydana gelen değişme (0-3 ay farkı), başlangıç ölçümünden 6.aya kadar meydana gelen değişme (0-6 ay farkı) ve 3.aydan 6.aya kadar meydana gelen değişme (3-6 ay farkı) hesaplanarak kaydedildi ve bu değişimler ile yaş arasındaki ilişki karşılaştırıldı (Bkz. Tablo 3). Hastanın yaşı ile SALT skorundaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Ölçüm periyotları arasında SALT skorunda değişim hesaplanarak bu değişimin hastalık süresi ile ilişkisi değerlendirildi. Başlangıç ölçümünden 3.aya kadar meydana gelen değişme (0-3 ay farkı), başlangıç ölçümünden 6.aya kadar meydana gelen değişme (0-6 ay farkı) ve 3.aydan 6.aya kadar meydana gelen değişme (3-6 ay farkı) hesaplanarak kaydedildi ve bu değişimler ile hastalık süresi arasındaki ilişki karşılaştırıldı (Bkz. Tablo 3). Hastalık süresi ile SALT skorundaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 3. SALT skorundaki periyodik değişimler ile yaş ve hastalık süresi ilişkisi

	SALT (3.ay – 0.ay farkı)			SALT (6.ay – 0.ay farkı)			SALT (6.ay – 3.ay farkı)		
	r*	P	N	r*	P	N	r*	P	N
YAŞ	,046	,789	36	,114	,509	36	,049	,776	36
SÜRE (ay)	,046	,790	36	,072	,677	36	,144	,402	36

*: Spearman's rho, N: Sayı

Ek hastalığı olan (n=6) ve olmayanların (n=30) 0-3. ay, 0-6. ay ve 3-6. ay arasındaki SALT skoru değişimi istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Ek hastalık varlığına göre SALT skorundaki değişime ait tanımlayıcı istatistikler

	EK HASTALIK, BULGU	N	Ort	SS	Yüzdelikler			P
					25	Ortanca	75	
SALT_3_0	Yok	30	-2,66	3,07	-3,16	-2,00	-1,45	0.233
	Var	6	-1,20	1,76	-2,80	-1,60	-,30	
SALT_6_0	Yok	30	-4,56	4,63	-4,50	-3,20	-2,40	0.186
	Var	6	-2,25	1,69	-3,53	-2,50	-,60	
SALT_6_3	Yok	30	-1,90	2,49	-2,08	-1,50	-,40	0.520
	Var	6	-1,05	,81	-1,80	-1,15	-,30	

N: Sayı, SS: Standart sapma, Ort: Ortalama

Aile öyküsü olan (n=3) ve olmayanların (n=33) 0-3. ay, 0-6. ay ve 3-6. ay arasındaki SALT skoru değişimi istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Aile öyküsü varlığına göre SALT skorundaki değişime ait tanımlayıcı istatistikler

	AİLE ÖYKÜSÜ	N	Ort	SS	Yüzdelikler			P
					25	Ortanca	75	
SALT_3_0	Yok	33	-2,1158	2,48045	-2,9000	-1,8000	-1,2500	0.144
	Var	3	-5,7333	5,78734	-12,4000	-2,8000	.	
SALT_6_0	Yok	33	-3,8855	4,09734	-4,4000	-3,2000	-1,8500	0.242
	Var	3	-7,3333	6,81567	-15,2000	-3,6000	.	
SALT_6_3	Yok	33	-1,7697	2,39627	-2,0000	-1,4000	-,4000	0.787
	Var	3	-1,6000	1,20000	-2,8000	-1,6000	.	

N: Sayı, SS: Standart sapma, Ort: Ortalama

Cinsiyetlerin tedavi yanıtını etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için kadın ve erkek hastaların 0, 3 ve 6. aylardaki SALT skorları karşılaştırıldı. Erkek ve kadın hastalar arasında tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (0. ay p=0.249, 3. ay p=0.124, 6. ay p=0.262).

Tablo 6. Cinsiyetlere göre SALT skoru ve meydana gelen değişime ait tanımlayıcı istatistikler

	CİNSİYET	N	Ort	SS	Yüzdelikler			P
					25	Ortanca	75	
SALT (0.AY)	E	16	7,419	6,834	2,400	4,200	13,100	0.249
	K	20	3,630	1,618	2,400	3,400	4,700	
SALT (3.AY)	E	16	4,256	4,633	,575	2,800	6,900	0.124
	K	20	1,809	2,265	,400	1,300	2,550	
SALT (6.AY)	E	16	1,624	2,335	,000	,600	3,075	0.262
	K	20	,755	1,905	,000	,000	,775	

N: Sayı, SS: Standart sapma, Ort: Ortalama

Tedavi başlanan hastaların 28'inde (%77,8) birinci ayda, 8'inde (%22,2) ikinci ayda yeniden kıl çıkışı olduğu kaydedildi. Çıkan kılların 11 (%30,6) hastada depigmente, 25 (%69,4) hastada pigmente olduğu gözlenmiştir.

Toplam 2 (%5,6) hastanın 6 aylık tedavi süresi sonunda SALT skoru değişimi %25'in altında olduğundan tedaviye yanıtız olarak değerlendirilmiştir. Tedaviye yanıt veren 34 (%94,4) hasta toplam 6 ay süreyle relaps açısından takibe alınmıştır. Bu süre içerisinde sadece 2 (%5,9) hastada relaps geliştiği görülmüştür.

Hastalarda PRP uygulaması sonrasında ortaya çıkan kaşıntı, ağrı, yanma ve

ekimoz gibi minör yan etkiler dışında herhangi bir major yan etki olmamıştır. Bir hastada oluşan follikülit kısa süreli topikal mupirosin krem ile tedavi edilmiştir.

Şekil 7-12 arasında 3 seans PRP uygulamasından sonra çok iyi yanıt veren altı hastanın tedavi öncesi ve sonrası fotoğrafları görülmektedir. Şekil 13’de 3 seans PRP tedavisinden sonra iyileşme olmayan bir hasta sunulmuştur.



A.

B.

Şekil 7. Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B)



A.



B.

Şekil 8. Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B)



A.



B.

Şekil 9. Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B)



A.



B.

Şekil 10. Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B)



A.



B.

Şekil 11. Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B)



A.



B.

Şekil 12. Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B)



A.



B.

Şekil 13. Tedavi öncesi (A) ve 3 seans PRP sonrası (B)

5. TARTIŞMA

Alopesi areata her yaştan erkek ve kadınlarda görülebilen skar bırakmayan alopesiye neden olan, kıl folliküllerinin hedef alındığı otoimmün bir hastalıktır. AA'nın tahmini hayat boyu riski popülasyonun yaklaşık %2'sidir ve cinsiyetler arasında insidans farkı yoktur (2).

Çoğu hastada sadece bir alopesi lezyonu olmasına rağmen spontan kıl büyümesi aylar hatta yılları bulabilir (35). Bunun yanısıra lezyon sayısı artan ve kronik saç dökülmesinin gözlemlendiği bir çok hasta da bulunmaktadır. Hastalığın kronik, ataklarla seyredebilen ve psikososyal yük oluşturabilen doğasından dolayı hastalar tedavi talep etmektedir.

Literatürde AA için bir çok lokal ve sistemik tedavi seçenekleri tanımlanmış olmasına rağmen, mevcut tedavilerin hiçbirisi küratif değildir. Randomize kontrollü çalışmalarda yalnızca birkaç tedavi kapsamlı bir şekilde değerlendirildiğinden ve kanıta dayalı yeterli veri bulunmadığından yeni tedavi arayışları devam etmektedir. Yaygın olmayan hastalıkta lokal tedaviler yan etki profillerinin sistemik ajanlara göre nispeten daha güvenilir olmasından dolayı tercih edilmektedir.

Trombositten zengin plazma uygulaması son zamanlarda lokal tedaviler arasında denenmekte olan bir tedavi yöntemidir. PRP'nin sitokin salınımını baskılaması ve doku enflamasyonunu azaltıcı etkilerinden dolayı AA gibi enflamatuvar saç dökülmelerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (35). PRP aynı zamanda otolog trombosit jel, büyüme faktörlerinden zengin plazma, trombositten zengin fibrin (PRF) matriksi olarak da isimlendirilmiştir. PRP terimi ilk olarak hematoloji alanında trombositopenili hastaların tedavisi için kullanılan bir transfüzyon ürünü olarak tanımlanmıştır. Yıllar sonra maksillofasiyal cerrahi, plastik cerrahi, ortopedi, vasküler cerrahi, periodontik cerrahi, oftalmoloji, yanık ve bacak ülserlerinde yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır (56). PRP son yıllarda doku rejenerasyonu, cilt gençleştirme, melazma, vitiligo, yara iyileşmesi, skar revizyonu ve çeşitli alopesi tiplerinde dermatoloji alanında da yaygın bir kullanım alanına sahip olmuştur (56, 57).

Trombositten zengin plazma içerisinde yüksek konsantrasyonda büyüme faktörlerini, sitokinleri, trombositleri ve fibrin, fibronektin, vitronektin gibi plazma proteinlerini barındıran biyolojik aktif otolog bir üründür (58). PRP tedavisinden önce hastanın ayrıntılı anamnezi, saçlı deri muayenesi, fotoğraflama yapıldıktan sonra aseptik şartlarda hastalardan 15-20 ml venöz kan hazır ticari vakumlu kitlelere alınır. Tüplerin içinde asit sitrat dekstroz veya sodyum sitrat çözeltisi bulunmaktadır. Bazı yazarlar büyüme faktörlerinin daha fazla açığa çıkması için kalsiyum glukonat/klorid veya trombin ilave edilerek aktive PRP elde edilebildiğini savunmuşlardır. Aktivasyondan sonra hızla degranülasyon başladığı için hızlı bir şekilde enjeksiyon işlemi başlamalıdır. Tüpler PRP kitinin özelliklerine bağlı olarak tek veya çift döngü metodu ile santrifüjlenir. Bunu belirleyen en önemli etken ticari kit üreticisidir. Tek santrifüjlü protokolden sonra tüp içinde 3 temel katman belirir. Alt kısımda eritrositten yoğun tabaka, orta kısımda PRP ve üst kısımda trombosit fakir plazma (PPP) bulunur. PPP tabakası atıldıktan sonra PRP tabakası eritrositten zengin tabakanın sınırına kadar enjektörle aspire edilir. İki santrifüjlü protokolde ise öncelikle yavaş bir santrifüjle eritrositler ‘buffy coat’ ve plazmadan ayrılır. Aspire edilen ‘buffy coat’ ve plazma yüksek hızda tekrar santrifüjlenerek alt katmanda daha konsantre PRP oluşması sağlanır (57). Bizim çalışmamızda kolay uygulanabilirlik ve süre avantajı nedeniyle 2000 rpm 2 dakika tek santrifüj protokolü uygulanmıştır. Literatürde santrifüjleme ve hücresel içerik açısından farklılıklar gösteren sayısız protokol mevcuttur ve standart bir hazırlama metodu bulunmamaktadır (59).

Elde edilen PRP lezyonlu alana 1 cm aralıklarla 30 G iğne kullanılarak interfolliküler olacak şekilde subdermal ya da intradermal plana enjekte edilir (60).

Trombositler kemik iliğinden köken alan megakaryositlerin sitoplazmik fragmanlarıdır. Dolaşımdaki sayıları 140000-400000/mm³ arasındadır. Yaşam süreleri 5-9 gün arasında olup, bu sürenin sonunda retiküloendotelial sistemdeki makrofajlar tarafından dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Yuvarlak veya oval şekle sahip bu hücreler yaklaşık 2 mikron boyutlarındadır. Sitoplazmalarında alfa (a), delta (d) ve lambda (l) olmak üzere 3 çeşit granül içermektedir. Megakaryosit matürasyonu sırasında a granülleri oluşur ve 50-80 adet olacak şekilde hücre membranına yakın yerleşirler. Bu granüllerde çoğu hemostaz ve yara iyileşmesinde görevli 30’den fazla biyoaktif molekül bulunmaktadır. Bu proteinlerden bazıları PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\beta\beta$,

PDGFab, EGF, IGF1, IGF2, TGFb1, TGFb2, VEGF, trombosit faktör 4 (PF4), interlökin-1 (IL-1), osteokalsin, osteonektin, fibrinojen, vitronektin, fibronektin, trombospondin-1 (TSP-1), von Willebrand faktörü ve glikoprotein IIb/IIIa'dır (59, 61).

Bu büyüme faktörleri kıl follikülü kök hücrelerine bağlanarak proliferasyonu ve diferansiyasyonu sağlarlar. DP hücreleri kıl follikülünün anagen evrede tutulmasından sorumlu IGF1, VEGF, FGF-7 ve hepatosit büyüme faktörü gibi molekülleri üretir. PDGF keratosit proliferasyonunu uyarır ve anagen fazı uzatır. IGF-1 katagen faza geçilmesini önler. FGF dermal papilla hücrelerindeki proliferasyon ve kıl shaftının büyümesini sağlar. Dış kök kılıfı ve DP hücrelerinden salgılanan VEGF anagen ilişkili anjiogeneze büyük öneme sahiptir (62, 63). AA tedavisindeki hedeflerden biri de DP hücrelerindeki bu büyüme faktörlerinin konsantrasyonunu artırmaktır.

Büyüme faktörlerine ek olarak anagen fazı uzatan bir diğer mekanizmada Wnt/ β -katenin yolağıdır (7). DP hücrelerinde wnt aktivasyonu sonucu salgılanan bir transkripsiyon faktörü olan β -katenin hücre proliferasyonunu ve anjiogenezi uyarmaktadır. Böylelikle kıl follikülü telogenden anagen faza geçer (64). Kök hücrelerin apoptozunu engelleyen diğer bir mekanizma ERK ve protein kinaz B (Akt) yollarının aktivasyonudur (7, 65). Li ve ark. PRP'nin DP hücreleri üzerine etkisini araştıran in vitro ve in vivo bir çalışma yapmışlardır (7). İn vitro modelde insan DP hücrelerine PRP uygulanması sonucunda ERK ve Akt sinyal yolları aktive olarak hücre çoğalması ve antiapoptotik aktivite gerçekleşmiştir. PRP aynı zamanda β -katenin aktivitesini ve FGF-7 aktivasyonunu da artırmıştır. İn vivo modelde ise PRP uygulanan farelerde kontrol grubuna göre daha hızlı telogenden anagen evreye geçiş görülmüştür. Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada PRP'nin kıl follikülleri üzerindeki etkisi için wnt/ β -katenin, ERK ve Akt sinyal yollarını içeren benzer bir mekanizma ortaya konmuştur (66). Tüm bunlar göz önüne alındığında AA tedavisinde PRP'nin etkili ve güvenli bir yöntem olabileceği düşünülmüş ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır ancak kanıt düzeyi yüksek az çalışma mevcuttur.

Literatür incelendiğinde AA tedavisinde PRP'nin etkinliğini değerlendiren 9 tane randomize kontrollü çalışma, 1 tane randomize olmayan kontrollü çalışma ve 4 tane tek kollu prospektif çalışmaya ulaşılmıştır (41-43, 58, 67-76). Çalışmalar incelendiğinde hastaların ortalama yaşları 18-60 yıl arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda ortalama yaş 34.33 ± 10.61 yıldır ve literatürdeki araştırmalarla benzer popülasyonlarda yapılmıştır. Literatürde daha küçük yaşlarda PRP uygulanan hastalar olsa da çalışmamızda en küçük yaş 21 idi. PRP invaziv ve ağrılı bir işlem olmasından dolayı pediatrik popülasyonda uygulaması daha zor bir tedavi yöntemidir.

Çalışmalardaki cinsiyet dağılımı incelendiğinde erkek hasta sayısının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu duruma kronik ve şiddetli AA hastalığının erkeklerde daha sık görülmesi neden olmuş olabilir. Bizim çalışmamıza 16'sı (%44,4) erkek, 20'si (%55,6) kadın olmak üzere toplamda 36 hasta dahil edilmiştir. Cinsiyetlere göre tedavi yanıtı değerlendirildiğinde cinsiyetler arasında anlamlı farka rastlanmadığı görülmüştür. İncelenen çalışmalarda da cinsiyet açısından tedavi yanıtında fark olduğunu gösteren bir bulguya rastlanmamıştır.

Literatürde AA tedavisi için PRP yapılan hastaların hastalık süreleri değişken olmakla birlikte sadece bir çalışmada 2 yıldan uzun hastalık süresine sahip olanların dahil edildiği görülmüştür (72). Çalışmamıza 12 aydan fazla hastalık süresine sahip hastalar dahil edilmiştir. Hastalık süreleri 12-60 ay arasında değişmektedir ve ortalama hastalık süresi 15.69 ± 7.98 ay olarak bulunmuştur (35). Yapılan çalışmalarda hastalık süresinin kısa olmasının tedavi etkinliğini artırdığı görülmüştür. Shumez ve ark. yaptığı bir çalışmada hastaların çoğunun hastalık süreleri 1-6 ay arasında değişmektedir ve çalışmamızda olduğu gibi 3 hafta aralıklarla yapılan 3 seans PRP tedavisi sonrası tüm hastalarda çok iyi klinik yanıt elde edilmiştir (73). Kumar ve ark. yaptığı bir çalışmada ortalama hastalık süresi $3,3 \pm 1,8$ aydır ve hastaların çoğunda tedaviye iyi yanıt olduğu bildirilmiştir (74). Çalışmamız görece uzun hastalık süresine sahip olan hasta popülasyonunda da PRP'nin etkin olduğunu göstermiştir.

Literatürdeki çalışmalarda aile öyküsü, ek hastalıklar, tırnak tutulumu ve daha önce uygulanan tedavilerin tedavi yanıtına etkileri değerlendirilmiştir. Fawzy ve ark. yaptığı bir çalışmada 31 hastanın ikisinde tırnak tutulumu, 10 hastada aile öyküsü olduğu, 15 hastanın daha önce çeşitli tedaviler aldığı saptanmıştır (69). Hegde ve ark. ise 50 hasta ile yaptıkları bir çalışmada 13 hastada tırnak tutulumu ve 8 hastada eşlik eden komorbid hastalık olduğunu bildirmişlerdir (70). İki çalışmada da tırnak tutulumu, aile öyküsü, daha önceki tedaviler ve eşlik eden komorbid hastalıklar ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Wang ve ark. yama tipi AA hastalarında yaptıkları retrospektif bir çalışmada aile öyküsüne sahip hastaların prognozunun daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (77). Bizim çalışmamızda ise bir hastada tırnak bulgusu (düzenli pitting), 6 hastada komorbid hastalık ve 3 hastada aile öyküsü olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda aile öyküsü pozitifliğinin, eşlik eden hastalık varlığının tedavi yanıtı üzerine olumsuz etkisi olmadığı görülmüştür. Tırnak tutulumu saptanan bir hastanın ise prognozunun diğerlerinden farkı olmadığı gözlenmiştir. Tırnak tutulumunun AT, AU gibi şiddetli hastalıkta ve pediatrik popülasyonda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamıza şiddetli tutulumu olan hastalar ve çocuk hastalar alınmadığından dolayı tırnak tutulumu az saptanmış olabilir. Çalışmamızda bir hastada atopik dermatit, bir hastada çölyak hastalığı, bir hastada kronik gastrit, bir hastada kolelitiazis, bir hastada depresyon ve bir hastada astım olmak üzere toplam 6 (%16,6) hastada komorbidite mevcuttu. AA hastalarında psikiyatrik bozuklukların daha sık olduğu bilinmektedir ve bir hastamızda depresyon bulunması şaşırtıcı değildir. AA otoimmün hastalıklarla ve helicobacter pylori ile de ilişkilendirilmiştir. Çölyak ve kronik gastrit eşlik etmesi bu durumlarla açıklanabilir.

Literatüre bakıldığında önceki tedaviler ile PRP uygulanması arasında 1-12 aylık süreler olduğu görülmüştür. Çalışmamıza literatürle uyumlu olacak şekilde son 1 ay içinde herhangi bir tedavi uygulanan hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmalarda tedavi aralıkları 2-4 hafta olarak belirlenmiştir. Seans sayıları ise 3-8 arasında değişmektedir. Bir çalışmada kronik (>2 yıl) ve şiddetli (SALT>50) 25 AA hastasının sadece 9'una sekiz seans PRP uygulanması gerektiği bildirilmiştir (76). Bizim çalışmamızda tüm hastalara 3 haftada bir 3 seans uygulama yapılmış ve yüksek oranda iyi yanıt olduğu gözlenmiştir.

Tedaviye yanıtı yetersiz olan 2 hastada hastaların tedaviye devam etmek istememesi nedeniyle seans sayısı arttırılmamıştır.

Fawzy ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada tedavi öncesi SALT skoru ortalaması bir grupta 4,24 diğer grupta 5,63 bulunurken; Balakrishnan ve ark. çalışmasında SALT skoru ortalaması birinci ve ikinci grupta sırasıyla 3,85 ve 6,6 idi (68, 69). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde tedavi öncesi ortalama SALT skoru 5,314 idi.

El Taeib ve ark. ile Kumar ve ark. yaptığı geniş hasta grubu içeren çalışmalarında tedavinin 3. Ayının sonunda hastaların yaklaşık %70'inde iyi klinik yanıt alındığı bildirilmiştir (43, 74). Bizim çalışmamızda da tedavinin 3. ayında toplamda 24 (%66,6) hastada iyi ve çok iyi tedavi yanıtı görülmüş ve önceki çalışmalara benzer bulunmuştur.

Literatürde PRP ve diğer tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı az sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Trink ve ark. tarafından yapılan en az 2 yıl süren kronik, tekrarlayan AA'sı olan hastaların dahil edildiği çalışmada hastalar PRP, triamsinolon asetonid ve plasebo grubu olarak üçe ayrılmış ve 1 ay arayla 3 seans tedavi almışlardır. Uygulama sonrası saç büyümesinde en etkili tedavi yöntemi PRP olarak bulunmuştur. Sadece yama tipi AA hastalarını içeren bu çalışmada 9 aylık takip süresi sonunda PRP kolunda %60 remisyon saptanırken triamsinolon asetonid uygulanan grupta %27 olarak bulunmuştur (41). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tedaviye yanıt oranları yüksek bulunmuştur.

Fawzy ve ark. toplam 31 hastayı içeren randomize kontrollü çalışmasında bir gruba İLKS diğer gruba PRP olacak şekilde ayda bir 3 ay boyunca uygulama yapılmıştır. Tedavi bitiminde hastalar trikoskopi, SALT skoru ve alopesi areata semptom etki ölçeği (AASIS) ile değerlendirilmiştir. SALT skoru ve trikoskopik bulgular her iki grupta da iyileşme gösterirken, AASIS skoru PRP grubunda belirgin olarak daha fazla düzelmiştir (69). Balakrishnan ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada 40 hastaya 4 hafta aralıklarla 3 seans PRP ya da İLKS yapılması planlanmıştır. Tedaviyi tamamlayan 32 hasta (16'sı PRP, 16'sı İLKS grubu) değerlendirildiğinde SALT skoru açısından gruplar arasında

anlamli bir farka rastlanmamıştır. Bununla birlikte tedavi yaniti PRP grubunda daha iyi bulunmuştur (68). Hegde ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 50 hasta dahil edilmiş ve plasebo, İLKS ve PRP olarak 3 gruba ayrılmıştır. Dört hafta ara ile yapılan 3 seans sonrası değerlendirmede SALT skoru ve trikoskopi açısından PRP ve İLKS grubunda anlamlı bir fark gözlenmezken kıllarda mutlak yeniden büyüme (absolute regrowth) İLKS kolunda daha yüksek çıkmıştır. Takip süresinin kısa olmasından dolayı relaps oranları ve sürdürülebilir etkinlik değerlendirilememiştir (70). Kapoor ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada toplam 40 hasta PRP ve İLKS olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Üç hafta ara ile 12. haftaya kadar tedavi uygulanmış, her seans öncesi ve 6. ayın sonunda hastalar değerlendirilmiştir. Her iki tedavi seçeneği de AA'da etkili olmakla beraber İLKS grubu daha üstün bulunmuştur. Bununla birlikte PRP grubunda ağrı skoru daha yüksek bildirilmiştir. Tedavi bitiminden 3 ay sonra İLKS grubunda bir, PRP grubunda iki hastada relaps görülmüştür (58).

Albalat ve ark. tarafından yapılan 80 AA hastasının dahil edildiği randomize kontrollü çift-kör çalışmada 4 hafta aralıklarla PRP ya da İLKS tedavisi 12. haftaya kadar uygulanmıştır. İki tedavi seçeneği de başarılı bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir. Altı aylık takip sonrasında PRP grubunda 2 (%5) kişide, İLKS grubunda ise 10 (%25) hastada relaps gözlenmiştir (42).

El Taieb ve ark. AA tedavisinde PRP, %5 topikal minoksidil ve plasebonun etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışma yapmışlardır. 90 hastanın dahil edildiği çalışmada 4 hafta aralıklarla 3 seans yapılan PRP'nin etkinliği minoksidile benzer bulunmuştur (43). Trikoskopik bulgular değerlendirildiğinde PRP grubunda kıl uzamasının daha hızlı olduğu, çıkan kılların hepsinin pigmente olduğu, distrofik kıllar, kısa vellus kılları ve sarı noktalarda belirgin azalma olduğu kaydedilmiştir. Minoksidil grubunda ise sarı noktaların azaldığı, kısa vellus kıllarının arttığı görülmüştür. Çalışmada takip süresi üç ay olduğu için relapslar ve sürdürülebilir etkinlik değerlendirilememiştir.

Genellikle yapılan çalışmalarda PRP'nin diğer tedavi seçeneklerine göre daha üstün olduğu görülmüştür. Khan ve ark. tarafından yapılan 20 yama tipi AA hastasının olduğu prospektif bir çalışmada ayda bir 3 seans PRP uygulanmıştır. Altı aylık takip süresi sonrasında 6 (%30) hastada çok iyi yanıt, 5 (%25) hastada iyi yanıt elde edilmiştir. Hiçbir hastada relaps görülmemiştir (75).

Singh tarafından yapılan kronik AA ile takipli 20 hastanın dahil olduğu prospektif bir çalışmada 6 ay boyunca ayda 1 seans PRP yapılmıştır. Altı aylık takip sonunda 19 (%95) hastada remisyon sağlanmıştır. Hastalık süresinin ortalama iki yıl olduğu çalışmada hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası SALT skorlarından bahsedilmemiştir. Bu çalışmada PRP tedavisinin kronik AA hastalarında oldukça etkili bir tedavi yöntemi olduğu öne sürülmekle birlikte yalnızca 1 hastada relaps bildirilmiştir (72). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalık süresi en az 12 ay olan kronik ve önceki tedavilere dirençli yama tipi AA hastaları dahil edilmiştir. Tedaviye yanıt veren 34 hasta altıncı ay sonunda değerlendirildiğinde 33 hastanın iyi ve çok iyi yanıt verdiği görülmüştür. Ayrıca relaps oranları da (%5,6) benzer şekilde çok düşüktür.

D'Ovidio ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kronik (>2 yıl), şiddetli (>%50 saçlı deri tutulumu) AA'sı olan 25 hastaya 4 hafta aralıklarla PRP uygulanması planlanmış ancak 9 hasta bu protokolü tamamlayabilmiştir. Sekiz aylık tedavi süresi 9 hastanın 6'sında terminal pigmentli kıllar görülürken, 3 tanesinde pigmentsiz vellus kılları izlenmiştir. Tedavi sonrasında 4 aylık izlem süresinde bu hastaların hiçbirinde yeniden kıl çıkışı izlenmemiştir. Çalışma sonunda PRP'nin ağır AA formlarında bazı terapötik yararlar sağladığı ve enjeksiyon sıklığının artması ile daha da optimize edilebileceği öne sürülmüştür (76). Bizim çalışmamızda yer alan hastaların tamamı %25'den az saçlı deri tutulumuna sahiptir. Hastalarımızda görülen tedavi başarısı ve yanıt devamlılığının nedeni şiddetli AA (AT, AU ve ofiyazik tip) olgularını içermemesi olarak düşünülebilir. Bu bulgulardan yola çıkarak PRP'nin şiddetli AA olgularında uygun bir tedavi seçeneği olmayacağı; daha hafif şiddetli ve dirençli olgularda iyi bir alternatif olabileceği söylenebilir.

Trombositten zengin plazma tedavisi yan etkiler açısından güvenli bir

tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda en sık ağrı, yanma, geçici eritem, kanama, ekimoz, lokal enfeksiyon gibi minör yan etkiler görülmüştür. D'Ovidio ve ark. çalışmalarında bir hastada PRP enjeksiyonundan sonra şiddetli bir AA alevlenmesi görmüş ve iyatrojenik Koebner fenomeni olarak yorumlamışlardır (76). Literatürde bir olguda PRP uygulaması sonrası gelişen serum hastalığı bildirilmiştir ve yazarlar otoimmün hastalığı olanlarda PRP'nin kontendike olduğunu vurgulamışlardır (78). PRP'nin AA dışı endikasyonlarda başka bölgelerde kullanımlarından sonra oluşan postenflamatuvar hiperpigmentasyon ve alerjik reaksiyon gelişen olgu bildirileri bulunmaktadır (79, 80). Alerjik reaksiyon bildirilen hastada kalsiyum sitrata karşı alerji geliştiği saptanmıştır. PRP kısa süreli uygulamalarda efektif ve güvenli görünse de uzun dönem yan etkileri bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda önemli bir yan etki görülmemiş olması, PRP'nin etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermektedir. Ancak yan etkilerin saptanabilmesi için uzun süreli, prospektif ve geniş hasta grupları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı önemli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bunlardan ilki ve en önemlisi kontrol grubunun olmamasıdır. Diğer bir önemli eksiklik hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca klinik olarak hafif şiddetli hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmiştir ve bu da tedavi başarısının göreceli olarak daha yüksek görünmesine sebep olmuştur. AA'da ilk bir yıl spontan remisyon olasılığı yüksek olduğundan çalışmamıza hastalık süresi bir yıldan uzun olan hastalar dahil edilmiştir. Bu da iyileşme oranlarının güvenilirliği açısından bir avantaj olarak kabul edilebilir. Çalışmamızda tedavi sonrası takip süresi 6 ay olarak belirlenmiştir. AA kronik ve relapslarla seyreden bir hastalık olduğundan tedavi başarısının daha objektif olarak değerlendirilebilmesi için takip süresi daha uzun olabilir. Literatürdeki diğer çalışmalarda da en uzun takip süresi 12 ay olarak bildirilmiştir ve bizim çalışmamızdaki ortalama takip süresine benzerdir; ancak daha uzun süreli takibin daha objektif veriler sağlayacağı akılda tutulmalıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda PRP tedavisinin konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen dirençli AA hastalarında etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmüştür. Üç hafta arayla üç seans PRP tedavisi uygulamasıyla hastaların 33 (%91,6)'ünde iyi ve çok iyi tedavi yanıtı elde edilmiştir. Hastaların hepsi dirençli AA hastası oldukları için tedavi aralıkları literatürdeki verilere dayanarak üç hafta olarak seçilmiştir. Daha uzun süreli uygulamalarla daha iyi yanıt alınabileceği düşünülmüştür. Şiddetli tutuluma sahip olan hastalarda tedavi etkinliğinin daha kısıtlı olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Hastalarımızda ağrı, yanma ve ekimoz gibi minör yan etkiler görülmüş, herhangi bir majör yan etki gözlenmemiştir. Hastaların cinsiyeti ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Hastaların yaşı, aile öyküsü, hastalık süresi ve eşlik eden hastalıkları ile tedavi yanıtı arasında ilişki gözlenmemiştir. On iki ay süren tedavi ve takip süresince tedaviden fayda gören hastaların sadece ikisinde relaps gelişmiştir.

Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda PRP'nin hafif şiddetteki dirençli AA hastalığında akılda bulundurulması gereken bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte daha geniş hasta sayısı içeren, kontrollü, tedavi ve takip süresinin daha uzun olduğu prospektif çalışmalarla bulgularımız desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia areata: an update on etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;61(3):403-23.
2. Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:397-403.
3. Pourang A, Mesinkovska NA. New and emerging therapies for alopecia areata. *Drugs* 2020;80(7):635-46.
4. Lin X, Zhu L, He J. Morphogenesis, growth cycle and molecular regulation of hair follicles. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:899095.
5. Almohanna HM, Ahmed AA, Griggs JW, Tosti A. Platelet-rich plasma in the treatment of alopecia areata: a review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2020;20(1):S45-S9.
6. Gkini MA, Kouskousis AE, Tripsianis G, Rigopoulos D, Kouskousis K. Study of platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenetic alopecia through an one-year period. *J Cutan Aesthet Surg* 2014;7(4):213-9.
7. Li ZJ, Choi HI, Choi DK, Sohn KC, Im M, Seo YJ, et al. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg* 2012;38(7 Pt 1):1040-6.
8. Bilgic O, Bilgic A, Bahali K, Bahali AG, Gurkan A, Yilmaz S. Psychiatric symptomatology and health-related quality of life in children and adolescents with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(11):1463-8.
9. Alonso L. The hair cycle. *Journal of Cell Science* 2006;119(3):391-3.
10. Blaumeiser B, van der Goot I, Fimmers R, Hanneken S, Ritzmann S, Seymons K, et al. Familial aggregation of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(4):627-32.
11. Rodriguez TA, Fernandes KE, Dresser KL, Duvic M, National Alopecia Areata R. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(3):525-7.
12. Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Gordon D, Petukhova L, Mo J, Gilliam TC, et al. Genomewide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata. *Am J Hum Genet* 2007;80(2):316-28.
13. Petukhova L, Patel AV, Rigo RK, Bian L, Verbitsky M, Sanna-Cherchi S, et al. Integrative analysis of rare copy number variants and gene expression data in alopecia areata implicates an aetiological role for autophagy. *Exp Dermatol* 2020;29(3):243-53.
14. Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *Br J Dermatol* 2018;179(5):1033-48.

15. Sterkens A, Lambert J, Bervoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clinical and experimental medicine* 2021;21(2):215-30.
16. Kang H, Wu WY, Lo BK, Yu M, Leung G, Shapiro J, et al. Hair follicles from alopecia areata patients exhibit alterations in immune privilege-associated gene expression in advance of hair loss. *J Invest Dermatol* 2010;130(11):2677-80.
17. Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, Bulfone-Paus S, Paus R. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol* 2020;29(8):703-25.
18. Ozturk P, Arican O, Kurutas EB, Mulayim K. Oxidative stress biomarkers and adenosine deaminase over the alopecic area of the patients with alopecia areata. *Balkan Med J* 2016;33(2):188-92.
19. Acharya P, Mathur MC. Oxidative stress in alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol* 2020;59(4):434-40.
20. Zhang X, Zhao Y, Ye Y, Li S, Qi S, Yang Y, et al. Lesional infiltration of mast cells, Langerhans cells, T cells and local cytokine profiles in alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 2015;307(4):319-31.
21. Zhang X, McElwee KJ. Allergy promotes alopecia areata in a subset of patients. *Exp Dermatol* 2020;29(3):239-42.
22. Moreno-Arrones OM, Serrano-Villar S, Perez-Brocal V, Saceda-Corrado D, Morales-Raya C, Rodriguez-Barata R, et al. Analysis of the gut microbiota in alopecia areata: identification of bacterial biomarkers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(2):400-5.
23. Pinto D, Sorbellini E, Marzani B, Rucco M, Giuliani G, Rinaldi F. Scalp bacterial shift in alopecia areata. *PLOS ONE* 2019;14(4):e0215206.
24. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmunity reviews* 2010;9(5):A271-A6.
25. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol* 2015;34(7):1225-31.
26. Lai YC, Yew YW. Severe autoimmune adverse events post herpes zoster vaccine: a case-control study of adverse events in a national database. *Journal of drugs in dermatology* 2015;14(7):681-4.
27. Chu CH, Cheng YP, Chan JY. Alopecia areata after vaccination: recurrence with rechallenge. *Pediatr Dermatol* 2016;33(3):e218-9.
28. Essam R, Ehab R, Al-Razzaz R, Khater MW, Moustafa EA. Alopecia areata after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (Oxford/AstraZeneca): a potential triggering factor? *Journal of cosmetic dermatology* 2021;20(12):3727-9.

29. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(1):1-12.
30. Chelidze K, Lipner SR. Nail changes in alopecia areata: an update and review. *Int J Dermatol* 2018;57(7):776-83.
31. Lee S, Lee H, Lee CH, Lee WS. Comorbidities in alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(2):466-77 e16.
32. Jin W, Zheng H, Shan B, Wu Y. Changes of serum trace elements level in patients with alopecia areata: A meta-analysis. *J Dermatol* 2017;44(5):588-91.
33. Childs JM, Sperling LC. Histopathology of scarring and nonscarring hair loss. *Dermatol Clin* 2013;31(1):43-56.
34. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(5):1040-8.
35. Pratt CH, King LE, Jr., Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17011.
36. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012;166(5):916-26.
37. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(2):177-88, quiz 89-90.
38. Lee S, Kim BJ, Lee YB, Lee WS. Hair regrowth outcomes of contact immunotherapy for patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2018;154(10):1145-51.
39. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(2):191-202, quiz 3-4.
40. Dobbins HM, Delamere FM, Sladden MJ, Sinclair R, Delamere F. Interventions for alopecia areata. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003.
41. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, et al. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol* 2013;169(3):690-4.
42. Albalat W, Ebrahim HM. Evaluation of platelet-rich plasma vs intralesional steroid in treatment of alopecia areata. *Journal of cosmetic dermatology* 2019.
43. El Taieb MA, Ibrahim H, Nada EA, Seif Al-Din M. Platelets rich plasma versus minoxidil 5% in treatment of alopecia areata: A trichoscopic evaluation. *Dermatol Ther* 2017;30(1).

44. Tauchi M, Fuchs TA, Kellenberger AJ, Woodward DF, Paus R, Lutjen-Drecoll E. Characterization of an in vivo model for the study of eyelash biology and trichomegaly: mouse eyelash morphology, development, growth cycle, and anagen prolongation by bimatoprost. *Br J Dermatol* 2010;162(6):1186-97.
45. Byun JW, Moon JH, Bang CY, Shin J, Choi GS. Effectiveness of 308-nm excimerlaser therapy in treating alopecia areata, determined by examining the treated sides of selected alopecic patches. *Dermatology* 2015;231(1):70-6.
46. Jun M, Lee NR, Lee WS. Efficacy and safety of superficial cryotherapy for alopecia areata: A retrospective, comprehensive review of 353 cases over 22 years. *J Dermatol* 2017;44(4):386-93.
47. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Gilula Z, Zlotogorski A. A systematic review of pulse steroid therapy for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(2):372-4 e1-5.
48. Lee S, Lee WS. Management of alopecia areata: updates and algorithmic approach. *J Dermatol* 2017;44(11):1199-211.
49. Phan K, Ramachandran V, Sebaratnam DF. Methotrexate for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(1):120-7 e2.
50. Vano-Galvan S, Hermosa-Gelbard A, Sanchez-Neila N, Miguel-Gomez L, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, et al. Treatment of recalcitrant adult alopecia areata universalis with oral azathioprine. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):1007-8.
51. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(5):850-6.
52. Cervantes J, Jimenez JJ, DelCanto GM, Tosti A. Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2018;19(1):S25-S31.
53. Le Duff F, Bouaziz JD, Fontas E, Ticchioni M, Viguiet M, Dereure O, et al. Low-dose IL-2 for treating moderate to severe alopecia areata: A 52-week multicenter prospective placebo-controlled study assessing its impact on T regulatory cell and NK cell populations. *J Invest Dermatol* 2021;141(4):933-6 e6.
54. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(3):440-7.
55. Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, Price V, Roberts J, Shapiro J, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(2 Pt 1):242-6.
56. Lynch MD, Bashir S. Applications of platelet-rich plasma in dermatology: a critical appraisal of the literature. *J Dermatolog Treat* 2016;27(3):285-9.

57. Lin MY, Lin CS, Hu S, Chung WH. Progress in the use of platelet-rich plasma in aesthetic and medical dermatology. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 2020;13(8):28-35.
58. Kapoor P, Kumar S, Brar BK, Kukar N, Arora H, Brar SK. Comparative evaluation of therapeutic efficacy of intralesional injection of triamcinolone acetonide versus intralesional autologous platelet-rich plasma injection in alopecia areata. *J Cutan Aesthet Surg* 2020;13(2):103-11.
59. White C, Brahs A, Dorton D, Witfill K. Platelet-rich plasma: a comprehensive review of emerging applications in medical and aesthetic dermatology. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 2021;14(11):44-57.
60. Alves R, Grimalt R. Platelet-rich plasma and its use for cicatricial and non-cicatricial alopecias: a narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;10(4):623-33.
61. Paichitrojjana A, Paichitrojjana A. Platelet rich plasma and its use in hair regrowth: a review. *Drug Des Devel Ther* 2022;16:635-45.
62. Juhasz MLW, Lo Sicco K, Shapiro J. The utility of platelet-rich plasma for the treatment of alopecia. *Journal of drugs in dermatology* 2020;19(7):736-41.
63. Shapiro J, Ho A, Sukhdeo K, Yin L, Lo Sicco K. Evaluation of platelet-rich plasma as a treatment for androgenetic alopecia: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83(5):1298-303.
64. Myung PS, Takeo M, Ito M, Atit RP. Epithelial Wnt ligand secretion is required for adult hair follicle growth and regeneration. *J Invest Dermatol* 2013;133(1):31-41.
65. Li W, Man XY, Li CM, Chen JQ, Zhou J, Cai SQ, et al. VEGF induces proliferation of human hair follicle dermal papilla cells through VEGFR-2-mediated activation of ERK. *Exp Cell Res* 2012;318(14):1633-40.
66. Gupta AK, Carviel J. A mechanistic model of platelet-rich plasma treatment for androgenetic alopecia. *Dermatol Surg* 2016;42(12):1335-9.
67. Agrawal P, Jerajani H, Jindal S. Intralesional platelet-rich plasma therapy vs intralesional triamcinolone acetonide for the treatment of alopecia areata. *MGM Journal of Medical Sciences* 2018;5:68-75.
68. Balakrishnan A, Joy B, Thyvalappil A, Mathew P, Sreenivasan A, Sridharan R. A comparative study of therapeutic response to intralesional injections of platelet-rich plasma versus triamcinolone acetonide in alopecia areata. *Indian Dermatol Online J* 2020;11(6):920-4.
69. Fawzy MM, Abdel Hay R, Mohammed FN, Sayed KS, Ghanem MED, Ezzat M. Trichoscopy as an evaluation method for alopecia areata treatment: a comparative study. *Journal of cosmetic dermatology* 2021;20(6):1827-36.

70. Hegde P, Relhan V, Sahoo B, Garg VK. A randomized, placebo and active controlled, split scalp study to evaluate the efficacy of platelet-rich plasma in patchy alopecia areata of the scalp. *Dermatol Ther* 2020;33(6):e14388.
71. Ranpariya R, Gupta S, Deora M, Agrawal P, Mathur R, Raheja A. Intralesional triamcinolone acetonide versus platelet rich plasma: a comparative study in the treatment of alopecia areata of scalp. *International Journal of Research in Dermatology* 2019;5:521.
72. Singh S. Role of platelet-rich plasma in chronic alopecia areata: Our centre experience. *Indian J Plast Surg* 2015;48(1):57-9.
73. Shumez H, Prasad PVS, Kaviarasan PK, Deepika R. Intralesional platelet rich plasma vs intralesional triamcinolone in the treatment of alopecia areata: a comparative study. *International Journal of Medical Research & Health Sciences* 2015;4(1).
74. Kumar A, Sharma R, Bali S, Arya PJJJoCMR. Role of platelet rich plasma therapy in alopecia areata-a prospective study. 2016;3(8):2499-502.
75. Khan SS, Kamal T, Ellahi AA, Ahmad TJJoPAoD. Role of autologous platelet rich plasma (PRP) in limited alopecia areata in local population. 2016;26(2):107-11.
76. d'Ovidio R, Roberto M. Limited effectiveness of platelet-rich-plasma treatment on chronic severe alopecia areata. *Hair Ther Transplant* 2014;4: 116.
77. Wang S, Ratnaparkhi R, Piliang M, Bergfeld WF. Role of family history in patchy alopecia areata. *Dermatology Online Journal* 2018;24(10).
78. Owczarczyk-Saczonek A, Wygonowska E, Budkiewicz M, Placek W. Serum sickness disease in a patient with alopecia areata and Meniere' disease after PRP procedure. *Dermatol Ther* 2019;32(2):e12798.
79. Latalski M, Walczyk A, Fatyga M, Rutz E, Szponder T, Bielecki T, et al. Allergic reaction to platelet-rich plasma (PRP): Case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(10):e14702.
80. Uysal CA, Ertas NM. Platelet-rich plasma increases pigmentation. *J Craniofac Surg* 2017;28(8):e793.

8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
22/10/2021 07:38 - E-93471371 - 514.01.02 - 19211

00150684879

Sayı : E-93471371-514.01.02
Konu : E.Kurul – E-21-750- Etik Kurul
Kararı

750 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'nden **"Dirençli Alopesi Aareta Hastalarında İntralezyonel PRP Uygulaması"** konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

20/10/2021
Prof. Dr. Uğur KOÇER
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Etik Kurul Birimi, Hacınepe Mah.
Ulucanlar Cad. No:89 Altındag / ANKARA
Telefon: Faks No: 0312 363-33 96
e-Posta: ayse.ozkul1@saglik.gov.tr İnternet Adresi: ayse.ozkul1@saglik.gov.tr

Bilgi için: Ayşe ÖZKUL
TIBBİ SEKRETER
Telefon No: (0 312) 595 31 89



EK-2: HASTA TAKİP FORMU

Ad soyad:

Yaş-cinsiyet:

Tc no/ tel no:

Hastalık süresi:

Aile öyküsü:

Ek hastalık:

	0. hafta (1. seans)	3. hafta (2. seans)	6. hafta (3. seans)	3. ay	6. ay	12. ay
SALT skoru						
Saç çekme testi						
Yeniden kıl çıkma durumu						
Pigmentasyon						
Yan etki						
Remisyon durumu						

9. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı : Mert Aydoğan

Doğum tarihi :

Yabancı dil bilgisi : İngilizce

Görev yeri :

E-posta adresi :

Telefon :

EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihi: 2016

Asistan Doktor

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları:

Akçakoca Devlet Hastanesi - DÜZCE

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi – ANKARA