

Alopesi Areata Tedavisinde Yenilikler

NEW INSIGHTS IN THE TREATMENT OF ALOPECIA AREATA

Hümeyra ÖZTÜRK*, Pınar Yüksel BAŞAK**

* Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Yrd. Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ISPARTA

Özet

Alopesi areata spontan iyileşme gösterebileceği gibi tedaviye dirençli olabilen bir deri hastalığıdır. Topikal ve sistemik birçok tedavi seçeneği bulunmakla birlikte uygulanacak tedavi yöntemine hastanın yaşı ve kliniği gözönünde bulundurularak karar verilmelidir. Makalemizde alopesi areata tedavisi ve son yıllardaki yeni yaklaşımlar gözden geçirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alopesi areata, Tedavi

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:94-100

Summary

Alopecia areata is a skin disorder which can improve spontaneously or be resistant to treatments. Although there are several topical and systemic treatment alternatives, the treatment has to be chosen according to the patient's age and clinical features. In this article, treatment of alopecia areata and new approaches to treatment have been reported.

Key Words: Alopecia areata, Treatment

T Klin J Med Sci 2002, 22:94-100

Alopesi areata (AA) insidansı 3. ve 6. dekatlar arasında artan, toplumun %0.16-0.2'sini etkileyen bir hastalıktır (1). Karakteristik AA lezyonu özellikle skalp, bıyık bölgesi, kaşlar ve kirpiklerde olmak üzere vücuttaki tüm kıllı bölgelerde yerleşebilen, yuvarlak ya da oval, nonskatrisyel saçsız yamadır (2,3). Skalpdeki total saç kaybına alopesi totalis (AT), vücuttaki tüm kılların kaybına alopesi universalis (AU) denir (2). Ofiazis ise skalp çevresindeki bant tarzı saç kaybıdır (1).

AA patogeneğinde genetik yatkınlık ve otoimmün reaksiyonlar üzerinde durulmaktadır (4). AA'da hücrel immunité anormallığı konusundaki çalışmalar, aktif lezyonları olan hastalarda peribulber yardımcı T hücre hakimiyeti varken iyileşmekte olan lezyonlarda baskılayıcı T hücre fonksiyonlarında artış olduğunu göstermiştir (3). AA etyolojisinde genetik faktörlerin rolü de önemlidir (4). Aile öyküsü sıklığı %10-50 arasında değişmektedir (2). İkiz kızkardeşlerde %50 oranında konkordans mevcut olup HLA DR 4, DR 11, DQ 7 antijen pozitifliği ile AA arasında anlamlı birliktelik saptanmıştır (3,4). Sitomegalovirus enfeksiyonları, emosyonel stres, anormal melanosit ve keratinosit yapısı, periferik sinir sisteminde lokal değişiklikler gibi faktörler de etiyolojide suçlanmaktadır (4).

AA'lı hastalarda otoimmün hastalık insidansı fazladır. Özellikle tiroid hastalıkları ve pigmentasyon defektlerinin prevalansı daha yüksektir (1). Atopi, Down sendromu,

liklen planus, sistemik lupus eritematozus, myastenia gravis gibi hastalıklarla birlikteliği de sıklıdır (2,3).

AA'da spontan remisyon olmasına rağmen AT ve AU'te nadirdir. Spontan ya da tedaviye bağılı iyileşmeyi olumsuz etkileyen faktörler lokalizasyon, yaş, atopi ve uzun süreli saç kaybıdır (5). Bugüne kadar uygulanmakta olan tüm tedavi yöntemleri palyatif olup tedavi skalp tutulumunun yaygınlığı ve hastanın yaşına göre belirlenir. AA'da tedavi seçenekleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

1-İntralezyonel Kortikosteroidler

Intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu, saçlı derinin % 50'sinden azının tutulduğu basit, stabil AA'sı olan erişkin hastalarda en sık uygulanan tedavi yöntemidir (2,4,5). Hızlı progresyon, 2 yıldan daha uzun süredir mevcut olan saç kaybı ve yaygın AA'da intralezyonel steroid enjeksiyonuna yanıt zayıftır (5). Bu yöntemle hastaların yaklaşık 2/3'ünde saç çıkışı sağlanır (2). Kortikosteroidlerin temel etki mekanizması immunsupresyon yolu ile dir.

Intralezyonel uygulama için en çok tercih edilen ajan triamsinolon asetonittir. Saçlı deri için 5 mg/ml konsantrasyonda ve bir seansta maksimum 3 ml, bıyık bölgesi ve kaşlar için 2.5 mg/ml konsantrasyonda uygulanmalıdır (4). Enjeksiyonlar intradermal ve 0.5-1 cm aralıklarla yapılmalıdır. Tedaviye yanıt ilk enjeksiyondan 2-8 hafta sonra alınır (2,4). Seanslar arası süre 4-6 hafta olmalıdır. Enjeksiyon bölgesinde ağrı olması nedeniyle 10

Tablo 1. AA'da tedavi seçenekleri

1- İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu
2- Topikal tedaviler
a- Kortikosteroidler
b- Antralin
c- İmmunogenler
SADBE (suarik asit dietil bütül ester)
DPCP (difensiklopropenon)
DNCB (dinitroklorobenzen)
Nikel
İzoprinozin
Takrolimus
d- Minoksidil
3- Sistemik tedaviler
a- PUVA
b- Kortikosteroidler
c- Siklosporin (SS)
4- Diğer tedaviler

yaşın altındaki çocuklarda kullanımı kısıtlıdır (4,5). Yan etkisi enjeksiyon bölgesinde oluşan geçici dermal ve subkutanöz atrofidir (1,2,4,5). Altı aylık tedaviye rağmen yanıt yoksa, saçlı derideki kortikosteroid reseptörlerinin sayısı azalacağı için, intralezyonel steroid tedavisi kesilmelidir (5).

Ferrano ve arkadaşlarının topikal steroid enjeksiyonunu kolaylaştırdığını düşündükleri multienjeksiyon plağı 0.4 mm çapında olup 5-7 adet, 4 mm uzunluğunda iğnelerin yerleştirildiği bir plaktır. Her iki iğne arasındaki mesafe sabit ve 15 mm'dir. Bu iğnelerin lümenleri ortak bir kanala açılır ve bu kanala herhangi bir enjektör yerleştirilebilir (6). Uygulama alanı klorheksidin veya povidon ile temizlendikten sonra multienjeksiyon plağına alopesik alan üzerinde pozisyon verilir ve iğnelere subkutanöz dokuya 4 mm'lik derinliğe penetre olacak şekilde basınç uygulanır. Enjektör yavaşça geri çekilerek uygulama bölgesine solüsyonun yavaşça dağılması için masaj yapılır. Bu aletin geleneksel metodlara göre üstünlüğü aynı anda çok sayıda noktadan sabit aralıklarla enjeksiyon sağlamasıdır. Ayrıca iğne yaklaşık 4 mm derinliğe inerek ilacın depo edildiği saç köküne kadar ulaşır. Bu metodla yaygın AA daha kısa sürede çok sayıda bölgeden sadece tek ağırlı stimulusla tedavi edilebilir. Yan etkileri ise uygulama sonrası masaj yapılmaması durumunda oluşacak atrofi, ağrı ve lokal basınçla kolayca kontrol edilebilen kanamadır. Geleneksel enjeksiyon yöntemlerinden daha az ağırlı olduğunu düşündükleri için bu tedavi yöntemini tercih eden hastaların hiçbirinde deri ya da yağ atrofisine rastlanmamıştır (6).

2-Topikal Tedaviler

a) Kortikosteroidler

Çocuklardaki AA'nın tedavisinde sıklıkla kullanılırlar. Total saç kaybının olduğu durumlarda bile

günde 2 kez betametazon dipropionat ile iyi sonuçlar alınmıştır (5). İntralezyonel steroid enjeksiyonuna haftalar içinde yanıt alınmasına rağmen topikal kortikosteroid ile saç çıkmasının sağlanması için 3 ay aralıksız tedavi gerekmektedir (1,5). Kozmetik olarak yeterli saç çıkışının sağlanması daha uzun sürebilir (5) Bazı kaynaklara göre ise tek başına topikal kortikosteroid kullanımı etkisizdir (4).

Topikal kortikosteroid tedavisinin en sık yan etkileri lokal follikülit, saçlı deriden yüze istemsiz topikal steroid transferi ile oluşan akneiform lezyonlar ve reversibl hipertrikozistir. Günlük şampuanlama ve dikkatli uygulama ile bu etkilerden korunulabilir. Güçlü topikal kortikosteroid kullanımı lokal atrofi ve telenjektazi sebebiyle sınırlandırılmakla birlikte topikal kortikosteroid kullanımına bağlı sistemik yan etki rapor edilmemiştir (1,5).

Somyoz Chamwichtnazana tarafından %0.25 dezoksümetazon kremle yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 1 aydır hiçbir tedavi almayan 70 hastaya 12 hafta süreyle günde 2 kez dezoksümetazon ya da plasebo uygulanmış, saç çıkışı hasta grubunda %57, kontrol grubunda %39 olarak bildirilmiştir. Krem tedavisinden fayda görmeyen hastalarda intralezyonel triamsinolonun anlamlı olarak daha etkili olduğu görülmüştür. Bununla birlikte plasebo ile karşılaştırıldığında dezoksümetazon krem uygulanan gruptaki saç çıkış oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (7).

b) Antralin

Özellikle çocuklar için iyi bir seçenek olan antralin, AA tedavisinde kullanılabilen iritan bir maddedir (2). Saçlı deriye %0.25-1 konsantrasyonlarında 20-60 dakika arası sürelerle uygulandıktan sonra uygulama bölgesi şampuanla yıkanır (3). Yeni saç çıkışı ortalama 3 ayda sağlanır (4,5). Fiedler ve arkadaşlarının çalışmasında tedaviyi tamamlayan hastaların %75'inde kozmetik yanıt sağlanmıştır (5). Antralinin etki mekanizmasının oluşturduğu kontakt dermatite dayanması spekülatifdir (1). Langerhans hücrelerine toksik olduğu ve dermal T lenfositlerde azalmaya yol açarak folliküler antijenlerin temizlenmesini sağladığı gösterilmiştir (1,5).

Kaşıntı, eritem, pullanma, follikülit, lokal piyodermi, bölgesel lenfadenopati gibi yan etkileri bildirilmiştir (4,5). Bu reaksiyonlar uygulamaya birkaç gün ara verilmesi ve şampuanlama ile azaltılabilir (5). Hastalar antralini gözlerine bulaştırmamaları, ellerini uygulamadan hemen sonra yıkamaları, güneş ışığına maruz kalmamaları ve antralinle temas eden alanlarının lekelenebileceği konusunda uyarılmalıdır (4,5).

c) İmmunoterapi

Saçlı deriye potansiyel kontakt allerjenlerin uygulanmasıyla periyodik olarak allerjik kontakt dermatit oluşturulması esasına dayanır (8,9). Herhangibir kontakt allerjen kullanılabilmeyle birlikte doğal ya da endüstriyel çevrede mevcut olmayan allerjenler seçilmelidir (8). Kronik yaygın AA tedavisinde en etkili ve kabul edilebilir tedavi şeklidir (4). Peribulber CD4/CD8 oranında azalma ve perifolliküler T lenfositlerin interfolliküler bölge ve dermise kaydırılması yoluyla etki ettiği düşünülmektedir (4,10,11). Diğer bir teoriye göre de immunojenlerin AA'lı bölgeye yeni bir T hücre popülasyonu çekerek burada antijenin eliminasyonunu sağladığı düşünülmektedir. Baskılayıcı T hücrelerin bölgeye gelerek saçla ilgili antijeni bloke ettiği ve saç çıkışını sağladığı görüşü de öne sürülmüştür (4). Tedavi sırasında MHC 1 ve 2'nin kaybolduğu bildirilmektedir (10). AA tedavisinde kontakt duyarlandırıcı olarak SADBE, DPCP ve DNCB kullanılmaktadır (4,8,10).

SADBE :

İdeal bir topikal immunojen olan SADBE kullanımı ile başarı %29-87 arasında değişmektedir (4). Güçlü topikal duyarlandırıcı etkisi, mutajenik olmaması, doğal çevrede bulunmaması ve diğer kimyasallar ile çapraz reaksiyon vermemesi gibi avantajlarına rağmen DPCP gibi aseton içinde stabil halde bulunmaz (4).

DPCP :

DPCP en sık kullanılan ajan olup tedavi öncesinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir (8). Verruka vulgaris ve melanoma tedavisinde de kullanılır (10). DPCP'nin tedavi etkinliği %4-85 gibi değişik oranlarda rapor edilmiştir (4,10). Tedaviye yanıt 8-12 haftalık uygulamadan sonra ortaya çıkar ve 24 haftada kozmetik açıdan başarı kaydedilebilir (4,8). Bu süre sonunda yanıt alınmazsa tedaviye devam edilmemelidir. Prognostik faktörler; AA'nın süresi, yaygınlığı, başlama yaşı, aile hikayesi, tırnak tutulumu ve atopik ekzema varlığıdır (4,12). Yaygın olgularda da DPCP tedavisi ile %48 oranında başarı kaydedilmiştir (13). Bununla birlikte uzun süreli takiplerin yapıldığı çalışmalarda yüksek relaps oranları bulunmuştur (10).

DPCP ile %2'lik asetonlu solüsyon şeklinde pamuklu çubukla, ilk seferde 4 cm çaplı bir bölgeye 20-30 saniye süresince uygulanır (4,8). Bir hafta sonra şiddetli ekzematöz yanıt gözlenmemişse %0.001'lik solüsyon saçlı derinin yarısına yayılabilir. Spontan remisyonu ayırtmak için diğer yarıya uygulama yapılmaz (4,8,10). Amaç tedavi edilen tarafta 24-36 saat sonra düşük dereceli tolere edilebilen eritem, kaşıntı ve pullanma oluşturmaktır. DPCP her hafta saçlı derinin aynı yarısına uygulanır. Konsantrasyon bir hafta önceki uygulamaya bağlı gelişen

reaksiyonun şiddetine göre ayarlanır (4,8). DPCP %0.0001-2 arasında değişen konsantrasyonlarda, her seferinde 48 saat bekletildikten sonra yıkanır. Işıkla inaktive olacağı için uygulama bölgesi ışıktan korunmalıdır (4,8,10).

DPCP'nin yan etkileri arasında ekzematöz reaksiyonlar, kontakt dermatitin yayılma riski, kaşıntı, saçlı deri veya yüzde ödem, servikal veya postauriküler lenfadenopati, postinflamatuar hipo veya hiperpigmentasyon sayılabilir. Kontakt ürtiker, vitiligo ve eritema multiforme olguları da rapor edilmiştir (4,8). Kaşlarda kullanılabilmesine rağmen kirpiklerde kullanılmaz. DPCP mutlaka hastane ortamında uygulanmalıdır. Teratojenitesi kanıtlanmamasına rağmen gebelerde ve 10 yaş altında kullanılmamalıdır (4) .

DNCB :

DNCB AA tedavisinde ilk denenen kontakt duyarlandırıcı olmasına rağmen mutajenik etkileri nedeniyle daha az oranda kullanılmaktadır (4,8,10) AA dışında dirençli verrukaların tedavisinde de yeri vardır. Aseton içerisinde %0.001-0.1 konsantrasyonlarda saçlı deride dermatit oluşturacak şekilde uygulanır. Saç çıkışı 2-4 ay içerisinde başlamakla birlikte uzun süreli saç dökülme öyküsü olan hastalarda ya da yaygın AA'da yanıt verme olasılığı daha azdır. Tedavinin yan etkileri kaşıntı, büll oluşumu, lokal lenfadenopati, otoekzematizasyon, ürtiker ve kazanılmış intoleranstır (2).

DNCB'nin aktivasyon mekanizması antijenik teori ile açıklanmıştır. Geç tip hipersensitivite reaksiyonu lenfosit subpopulasyonları arasında denge değişikliğine yol açarak saç harabiyeti ile ilgili lenfositleri baskılaması ve nonspesifik baskılayıcı T hücre popülasyonu oluşumu olumlu etkileridir. Saçlı deriye uygulanan DNCB sonrasında dolaşan T lenfosit sayısında artma gözlenmiştir (2). DNCB'nin kronik kullanımının sistemik toksisite riski de bildirilmiştir (2,10).

Topikal immünoterapi tedavisinde istenen yan etkiler kaşıntı, hafif eritem, deskuamasyon olup topikal steroidler, etkiyi nötralize edecekleri için kullanılmamalıdır (8). İstenmeyen yan etkiler ise özellikle tedavinin başlangıç döneminde oluşabilen veziküler ya da büllöz reaksiyon ve dissemine allerjik veya kontakt dermatit olup tedavileri için topikal kortikosteroid kullanılabilir. Ayrıca özellikle koyu tenli hastalarda noktasal hipopigmentasyon, postinflamatuar hiperpigmentasyon ve nadir olmakla birlikte vitiligo da gelişebilir. Pigmentasyon değişiklikleri genellikle 1 yıl içinde kaybolur (4,8).

Nikel ve İzoprinozin:

Nikel ve bazı bitki yaprakları kullanılarak oluşturulan topikal immunomodulasyonun başarılı bulunduğu yönünde yayınlar bulunmaktadır. T lenfosit, monosit ve nötrofil fonksiyonlarını aktive eden izoprinozin de Galbraith ve

Lowy'nin çalışmalarında etkili bulunmuş, fakat yüksek oranda rekürrens tespit edilmiştir. İzoprinozinin yan etkisi minimal hiperglisemidir (2).

Takrolimus :

FK 506 olarak da bilinen takrolimus immunsupresif etkisiyle AA tedavisinde topikal olarak kullanılmaktadır. Mc Elwec ve arkadaşlarının tüysüz fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada 3 ayrı gruba %0.25'lik takrolimus solüsyonu haftada 2 kez (8 hafta), %0.1'lik solüsyon haftada 5 kez (8 hafta), veya %0.1'lik solüsyon haftada 2 kez (4 hafta) verilmiştir. Uygulanan tüm deneklerde 14-21 gün içinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede saç çıkışı olduğu gözlenmiştir. Takrolimus uygulanan bölgeden alınan deri biyopsilerinin histopatolojik incelemelerinde folliküler inflamatuvar infiltrasyonda azalma nedeniyle topikal takrolimusun AA tedavisinde faydalı olduğu sonucuna varılmıştır (14). Bununla birlikte 1 yıldır tedaviye dirençli AA'sı olan 9 yaşındaki olguda 6 ay boyunca uygulanan %0.3'lük takrolimusa rağmen saç çıkışı olmadığı rapor edilmiştir (15). İn vitro çalışmalarda ise takrolimusun kıl foliküllerini doğrudan stimüle ettiği gösterilmekle birlikte AA'da sistemik kullanımının faydalı olmadığı bildirilmiştir (16).

d) Minoksidil

Malign hipertansiyon tedavisinde kullanılan, arterioller dilatasyona yol açan bir ilaçtır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte folliküler DNA sentezini stimüle ederek saç follikülü proliferasyonu ve diferansiyasyonu üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (4,5). Topikal olarak %5 konsantrasyonda günde 2 kez kullanılmasıyla %20-45 arasında değişen başarı oranları bildirilmiştir (1,4,5). Tedaviden yaklaşık 12 hafta sonra saç çıkışı başlar. Bununla birlikte AT veya AU olan hastalarda etkili olmadığı izlenmiştir (4,5).

Minoksidilin tek başına kullanılması yerine topikal antralin veya kortikosteroidlerle kombine edilmesinin daha etkili olduğu öne sürülmüştür (1,4). Antralin minoksidilden 2 saat, topikal kortikosteroid ise ½ saat sonra uygulanabilir (4). Topikal minoksidilin yan etkileri arasında lokal irritasyon, allerjik kontakt dermatit, fotokontakt dermatit, yüze bulaştırılması halinde fasiyal hipertrikoz ve geniş yüzeylere uygulandığında kardiyak bozukluklar sayılabilir (1,4,5).

Fiedler ve arkadaşları 65 hastalık bir çalışmada 10 mg/gün dozunda oral minoksidil kullanımı ile ortalama 9 hafta sonra yanıt alındığını bildirmişlerdir. Saç çıkışının topikal minoksidile göre daha hızlı ve daha fazla olduğu bulunmuştur. Oral minoksidil tedavisinin hipertansif hastalarda refleks taşikardi, ödem, T dalga değişiklikleri, perikardial efüzyon gibi ciddi yan etkileri saptanırken normotansif hastalarda periorbital ödem, parmaklarda şişme, baş ağrısı, depresyon ve letarjiye yol açtığı, alkol,

kafein ve dekonjestanlarla birlikte alındığında ise palpitasyona sebep olabileceği saptanmıştır. Fasiyal hipertrikoz %17 oranında bildirilmiştir (5).

Duvic ve arkadaşlarının meme karsinomu için kemoterapi almakta olan 22 kadın hastada oluşan alopesinin tedavisinde %2 minoksidil kullandıkları çalışmalarında minoksidil kullanan grupta maksimal saç dökülmesinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha geç gerçekleştiği, saç dökülmesi ile yeni saç çıkışı arasındaki sürenin daha kısa olduğu görülmüş ve anlamlı yan etki bildirilmemiştir (17).

3-Sistemik Tedaviler

a) PUVA

PUVA daha çok yaygın AA tedavisinde endikedir (1). AA'da PUVA tedavisinin etki mekanizması, T lenfosit fonksiyonlarının ve antijen sunumunun etkilenmesiyle saç follikülündeki lokal immunolojik atağın inhibisyonuna dayanır (1,4,5). Utaş ve arkadaşlarının yaptıkları 31 hastalık bir çalışmada PUVA tedavisi öncesinde ve 20. seansta oksipital bölgeden alınan deri biyopsilerinde immunohistokimyasal olarak Langerhans hücreleri incelenmiş PUVA öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında bu hücrelerin sayısında anlamlı olarak azalma olduğu saptanmıştır (18).

AA'da PUVA tedavisine ortalama 20-80 seans sonrasında yanıt alınabilir (1,5). Çalışmalar psöralenin oral veya topikal kullanımı arasında fark olmadığını göstermektedir. Topikal tedavide yanık oluşumu daha fazla, oküler komplikasyonlar ise daha azdır (4).

PUVA tedavisinin dezavantajı uzun süreli olması ve kesildikten sonraki yüksek relaps oranıdır (4). Yan etkiler ise bulantı, pigment değişiklikleri, deri kanseri riski ve katarakttır (1,4,5). Şahin ve arkadaşlarının 1 yıldan uzun süredir yaygın AA'sı olan 24 hastayla yaptıkları bir çalışmada haftada 3 kez tüm vücuda PUVA uygulanmış, %37.5 oranında kozmetik olarak kabul edilebilir düzeyde saç çıkışı gerçekleşmiş ve terapötik etkinin hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi ve yaygınlığı ile ilgili olmadığı tespit edilmiştir (19). Mitchel ve arkadaşlarının 22 AA'lı hastada yaptıkları bir çalışmada ise UVA verilmesinden 45 dakika önce %0.1 topikal 8-metoksipsöralen (8-MOP) solüsyonu uygulanmış, haftada 2 seans ile hastaların %45'inde başarı sağlanmasına rağmen relaps oranı yüksek bulunmuştur (2).

Williams ve arkadaşlarının çalışmalarında şiddetli ve hızlı ilerleyen, tedaviye dirençli AA'sı olan 9 hastada uygulanan PUVA türban tedavisinde her seansta %0.0001 8-MOP ile ıslatılmış bir havlu türban şeklinde hastanın başının etrafına dolanıp 20 dakika bekletilmiş ve ardından UVA verilmiştir. Haftada 3-4 kez, 10 haftalık tedavi süresinin sonunda 9 hastanın 6'sında saç çıkışı meydana

gelmiş, 2 hasta tedaviyi yarıda bırakmış, 1 hastada ise vellüs tipi saç çıkışı olmuştur (20).

Memişoğlu ve arkadaşlarının AA, AT ve AU'li hastalarda yaptıkları 29 hastalık bir çalışmada 17 hastaya sistemik PUVA, 3 hastaya topikal 8-MOP uygulananını takiben UVA, 9 hastaya UVB uygulanmıştır. Haftada 4 gün sistemik PUVA tedavisi alan 17 hastanın 5'inde %100 terminal saç çıkışı gözlenmiştir. Bir AU'li hastada PUVA+intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu ile vellüs tipi kılınma gözlenirken terminal kıl oluşmamış, topikal PUVA uygulanan 3 hastanın 2'sinde ve UVB+8-MOP uygulanan 9 hastanın 3'ünde %100 terminal kıl oluşumu gözlenmiştir (21). Ünver ve arkadaşlarının PUVA tedavisi ile diğer tedavi yöntemlerini kombine ederek yaptıkları 202 hastalık bir çalışmanın sonuçlarına göre ise sadece PUVA tedavisinde %60, PUVA+1 mg/kg sistemik kortikosteroid tedavisinde %78, PUVA+5 mg/kg sistemik siklosporin tedavisinde %77, PUVA+1 mg/kg sistemik kortikosteroid+antralin tedavisinde %79, PUVA+5 mg/kg siklosporin+antralin tedavisinde %45 oranında başarı saptanmıştır. Nüks oranları karşılaştırıldığında PUVA+1 mg/kg sistemik steroid tedavisi verilen hastaların diğerlerine göre anlamlı olarak düşük risk gösterdiği gözlenmiştir (23). Aktaş ve arkadaşlarının AA'lı 20 hastanın tümüne kombine olarak PUVA, sistemik kortikosteroid, oral çinko sülfat ve antralin uyguladıkları çalışmalarında metilprednizolon, 1 mg/kg/gün dozdan başlanıp 10'ar gün aralıklarla 10 mg azaltılarak 50 günde kesilmiştir. Beraberinde her gün 200 mg çinko sülfat, topikal antralin ve haftada 4 kez PUVA uygulanmıştır. Yirmi hastanın 13'ünde tam düzleşme, 5'inde kısmi düzleşme olmuş, 1 hastada cevap alınmadığı bildirilmiştir (24).

b) Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler en çok hızlı progresyon gösteren ve yaygın AA'da tercih edilir. Bu tedavi aktif saç kaybını önlediği gibi hastalığın doğal gidişini de etkileyebilir. Etki mekanizması immunomodulasyona dayanır (5). Haftada 5 mg düşülerek 40-60 mg/gün dozda 4-8 hafta süre ile kullanılabilen gibi günde 2 kez 250 mg intravenöz (iv) metilprednizolonun 3 gün boyunca verilmesiyle pulse tedavi şeklinde de kullanılabilir (1,4). Yan etki insidansının fazla olması ve yüksek relaps oranı nedeniyle kullanımı sınırlıdır (1). Tedavinin kesilmesinden sonra hızla nüks edip AT ve AU'a doğru ilerleyebilir (5). Rapor edilen yan etkiler diabetes mellitus, stria, akne, hipertrikoz, purpura, dismenore, karın ağrısı, kilo artışı, hipertansiyon, psikolojik bozukluklar, katarakt, osteoporoz ve adrenokortikosteroid hormon bozukluklarıdır (1,4,5).

Al Abdul Kareem ve arkadaşları yaygın AA'lı 18 hastaya günde 15-40 mg oral kortikosteroid vermişler, 7 hastada belirgin düzeyde terminal saç çıkışı olurken 2

hastada yanıt izlenmemiştir. Tedaviye yanıt veren tüm hastalarda kortikosteroid dozu düşülürken veya kesildiğinde relaps görülmüştür (25). Friedly ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 20 multifokal, 10 ofiazik, 9 AU, 6 AT'li toplam 45 hastaya haftada 3 ardışık gün, günde 2 kez 250 mg iv metilprednizolon tedavisi hiçbir belirgin yan etki oluşmaksızın uygulanmıştır. Yirmi multifokal AA'lı hastanın hepsinde %100 veya %50-100 oranında saç çıkışı olduğu bildirilmekle birlikte 1 hastada 3., 2 hastada 6., ve 4 hastada 12. ayda relaps izlenmiştir. AU ve AT'li 15 hastadan sadece 3'ünde % 50-90 oranında saç çıkışı saptandığından pulse steroid tedavisinin yalnız multifokal AA'lı hastalarda etkili olduğu sonucuna varılmıştır (26). Sharma ve arkadaşları, yaygın AA'sı olan 30 hastaya uyguladıkları pulse oral deksametazon tedavisi sonunda 16 hastada tam, 2'sinde iyi derecede, 3'ünde az derecede saç çıkışı görüldüğünü, 6 hastada ise yanıt alınmadığını bildirmişlerdir. Tedaviye yanıt süreleri 3-16 ay arasında değişirken 1 hastada relaps izlenmiş ve oral pulse 5 mg deksametazon ile 6 aylık tedavinin yaygın AA'da etkili olduğu düşünülmüştür (27). Sharma ve arkadaşlarının 18 yaşından küçük 16 hastaya aylık pulse oral kortikosteroid tedavisi uyguladıkları çalışmalarında ise 9 hastada tam saç çıkışı meydana gelmiş ve 4 hastada relaps gözlenmiştir. Bu bulgularla aylık pulse prednizolon tedavisinin çocuklardaki yaygın AA tedavisinde önerilebileceği öne sürülmektedir (28). Kiesch ve arkadaşları 1'i AT'li olmak üzere yaygın AA'lı 7 çocuğa günde 2 kez, haftada 3 gün 5 mg/kg iv metilprednizolon uygulamışlar, 12 aylık takipte 5 hastada tam saç çıkışı olurken AT'li hastada hiç saç çıkışı izlenmemiştir. Yaygın AA'lı hastalarda pulse steroid tedavisinin umut verici, AT'te ise etkisiz olduğu sonucuna varılmıştır (29).

c) Siklosporin

Topikal SS, AA tedavisinde bir seçenek olarak düşünülmekle birlikte penetrasyonu az olduğu için etkisiz bulunmuştur (5,23). Bununla birlikte Zeren ve arkadaşları birden fazla alopesik plağı bulunan 22 hastada bir plağa SS, diğerine serum fizyolojik enjeksiyonu uyguladıkları çalışmalarında tedaviyi tamamlayan 19 hastanın 18'inde SS enjekte edilen plakta kıl büyümesi ortalama 6 günde başlarken serum fizyolojik uygulanan plakların hiçbirinde bu sürede kıl büyümesi saptamamışlardır (22). Oral SS'nin ise etkili olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen nüks oranı yüksek bulunmuştur (4,5,23). Shapiro ve arkadaşlarının çalışmalarında 8 AA'lı hastaya 5 mg/kg/gün oral SS ve 5 mg/gün prednizon kombinasyon tedavisine 24 hafta süreyle devam edilmiş, 2 olguda kozmetik olarak iyi sonuç alınmakla birlikte nüks bildirilmiştir (23). SS'nin etki mekanizmasının immunomodulasyona ya da saç follikülündeki direkt etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir (5). Yan etkileri; nefrotoksisite, hipertansiyon, hepatotoksisite, nörolojik reaksiyonlar,

gastrointestinal sistem bozuklukları, maligniteler ve hipertrikozdur (5,16).

4- Diğer Tedavi Seçenekleri

Çinko Aspartat ve Biotin

AA'da çinko (Zn) ve biotidinaz eksiklikleri rapor edilmiştir. Camacho ve arkadaşlarının çalışmalarında 18 AA'lı çocuğun 9'una %0.025 topikal klobetazol propionat ile kombine olarak günde 100 mg oral Zn aspartat ve 20 mg biotin, diğerlerine 1 mg/kg/gün dozda deflazakort tedavisi 1 yıl süreyle uygulanmış, 12. ayda kombine tedavi grubunun daha iyi yanıt verdiği gözlenmiştir. Kombine tedavi grubundaki 3 hastada, 5 haftada kozmetik olarak kabul edilebilir düzeyde saç çıkışı olması nedeniyle bu tedavinin çocukluk dönemi AA tedavisinde etkili bir seçenek olduğu öne sürülmüştür (30).

Timektomi

Kamada ve arkadaşları Myastenia Gravis'i, timomasi ve AA'sı olan bir hastaya timektomi ve yüksek doz kortikosteroid uygulamışlar ve timektomiden 4 hafta sonra tüm lezyonlarda saç çıkışı olduğunu bildirmişlerdir (31).

Aromaterapi

Hay ve arkadaşları 56 AA'lı hastayı 2 gruba ayırıp bir gruba jojoba yağı içine karıştırılmış kekik, gül, lavanta ve sedir yağı ile diğer gruba ise yalnızca taşıyıcı yağlarla masaj yapmasını önermişler, kombine tedavinin plaseboya göre güvenli ve etkili bir tedavi olduğu düşünülmüştür (32).

Kriyoterapi

Akyol ve arkadaşları 27 AA'lı hastaya haftada 1 kez olmak üzere 4 hafta süreyle çift erime-donma sikluslu kriyoterapi uygulamışlar, hastaların %77.8'inde tedaviye yanıt alınmıştır. Yan etki insidansı düşük, ucuz, kolay uygulanabilen ve kısa sürede etkisini gösteren bir tedavi olduğu için iyi bir seçenek olduğu bildirilmiştir (33).

SSRI (Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri)

Doblado ve arkadaşları AA'sı olan 7 kadın hastanın 4'ünde jeneralize anksiyete, 3'ünde major depresyon saptamış ve SSRI grubu bir antidepresan olan sitalopram tedavisiyle 30-45 günde psikiyatrik cevap alınırken 3 hastanın lezyonlarında tedavi öncesine göre belirgin iyileşme, 3'ünde de orta derecede iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (34).

Dermografi

Van der Velden ve arkadaşları tarafından kaşlardaki AA'nın tedavisinde hızlı, basit ve kozmetik açıdan tatmin edici sonuç veren bir yöntem olarak bildirilen dermografi ile kaş bölgeleri anestezi uygulamaksızın Van der Velden enjektörü adı verilen modifiye bir dövme enjektörü yardımı ile küçük, renkli, pigmente noktalar oluşturularak

boyanmış, renklendirme için ferrik oksit, karbon, titanyum dioksit ve tartrazin gibi maddeler kullanılmıştır. Tedavi uygulanan 33 hastanın 30'unda çok iyi, 3'ünde iyi sonuçlar alınmış ve hiç yan etki oluşmadığı bildirilmiştir (35).

Sonuç olarak AA spontan gerileyebileceği gibi bazen tedaviye çok dirençli olabilen ve tedaviye yanıt süresinin hastadan hastaya değişken olduğu bir hastalıktır (5). Uygulanan tedavi ne olursa olsun AA'lı hastaların psikiyatrik desteğe ihtiyaçları olduğu unutulmamalıdır (1,2,4).

KAYNAKLAR

- Olsen EA. Hair disorders. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies 1999: 729-51.
- Mitchell AJ, Balle MR. Alopecia areata. Dermatol Clin 1987; 5: 553-62.
- Odom RB, James WD, Berger TG. Diseases of the skin appendages. In: Andrews' diseases of the skin, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2000: 943-90.
- Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 549-66.
- Fiedler VC, Alaiti S. Treatment of alopecia areata. Dermatol Clin 1996; 14: 733-7.
- Ferrando J, Moreno-Arias A. Multi-injection plate for intralesional corticosteroid treatment of alopecia areata. Dermatol Surg 2000; 26: 690-1.
- Charuwichitratana S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. Arch Dermatol 2000; 136: 1276-7.
- Hoffman R, Happle R. Topical immunotherapy in alopecia areata. Dermatol Clin 1996; 14: 739-44.
- Gardner S, Freyschmidt-Paul P, Hoffman R, Sundberg JP, Happle R, Lindsey NJ et al.. Normalisation of hair follicle morphology in C3H/HeJ alopecia areata mice after treatment with squaric acid dibutylester. Eur J Dermatol 2000; 10 :443-50.
- Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 751-61.
- Freyschmidt-Paul P, Sundberg JP, Happle R, Mc Elwee KJ, Metz S, Boggess D et al.. Successful treatment of alopecia areata-like hair loss with the contact sensitizer SADBE in C3H/HeJ mice. J Invest Dermatol 1999; 13: 61-8.
- Gordon PM, Aldridge RD, McVittie E, Hunter JAA. Topical diphencyprone for alopecia areata: evaluation of 48 cases after 30 months follow up. Br J Dermatol 1996; 134: 869-71.
- Cotellessa C, Peris K, Caracciolo E, Mordenti C, Chimenti S. The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2001; 44 :73-6.
- Mc Elwee KJ, Rushton DH, Trachy R, Oliver RF. Topical FK 506: a potent immunotherapy for alopecia areata? Br J Dermatol 1997; 137: 491-7.
- Thiers BH. Topical tacrolimus: Treatment failure in a patient with alopecia areata. Arch Dermatol 2000; 136:124.
- Ruzicka T, Assmann T, Honey B. Tacrolimus, the drug for the turn of the millennium? Arch Dermatol 1999; 135: 574-80.
- Duvic M, Lemak NA, Valero V, Hymes SR, Farmer KL, Hortobagyi GN et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. J Am Acad Dermatol 1996; 35:74-8.
- Utaş S, Öztürk F, Ünver Ü, Patiroğlu TE, Aktaş E. Alopesi areatada PUVA tedavisinin langerhans hücrelerine etkisi. Turk J Dermatopathol 1995; 1-2: 45-9.

19. Şahin S, Yalçın B, Karaduman A. PUVA treatment for alopecia areata. Experience in a Turkish population. *Dermatology* 1998; 197: 245-7.
20. Behrens-Williams SC, Leiter U, Schiener R, Weidmann M, Peter RU, Kerscher M. The PUVA-turban as a new option applying a dilute psoralen solution selectively to the scalp of patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001; 449 : 248-52.
21. Denli YG, Memişoğlu HR, Acar MA, Bostankolu A. Alopeci areatada PUVA tedavisinin etkinliği. 15.Ulusal Dermatoloji kongresi ve 3. Uluslararası TURKOD Kurultayı Bildiri Kitabı. İzmir,1996: 149-54.
22. Zeren İ, Özkaya N, Tabakçı Ö, Karaman A. Alopesi areata tedavisinde intralezyonel siklosporin A. *Turkderm* 1996; 30: 126-8.
23. Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V. Canada. Systemic cyclosporin and low-dose prednisolone in the treatment of chronic severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 114-7.
24. Aktaş E, Uksal Ü, Mansouri B. Alopesi areata ve totaliste kombine tedavi (PUVA, sistemik steroid, oral çinko sülfat ve antralin) sonuçları. XIII. Prof Dr A. Lütfü Tat Simpozyumu Serbest Bildiriler Kitabı. Ankara, 1997;115-7.
25. Al abdukkareem AS, Abahussein AA, Okoro A. Severe alopecia areata treated with systemic corticosteroids. *Int J Dermatol* 1998; 37: 622-4.
26. Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E, Feldmann R, Salomon D, Saurat J-H. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 597-602.
27. Sharma VK. Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata. *J Dematol* 1999; 26: 562-5.
28. Sharma VK, Muralidher S. Treatment of wide spread alopecia areata in young patients with monthly oral corticosteroid pulse. *Pediatr Dermatol* 1998;15 :313-7.
29. Kiesch N, Stene JJ, Goens J, Vanhootehem O, Song M. Pulse steroid therapy for children's severe alopecia areata. *Dermatology* 1997;194 : 395-7.
30. Camacho FM Garcia-Hernandez MJ. Zinc Aspartate, biotin and clobetasol propionate in the treatment of alopecia areata in childhood. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 336-8.
31. Kamada N, Hatamochi A, Shinkai H. Alopecia areata associated with myasthenia gravis and tymoma. *J Dermatol* 1997; 24: 769-72.
32. Hay IC, Jamieson M, Ormerod AD. Randomised trial of aromatherapy. *Arch Dermatol* 1998;134: 1349-52.
33. Akyol A, Alpsoy E, Yılmaz E, Başaran E. Alopecia areatada krioterapi ile elde edilen sonuçlar. XII. Prof Dr A. Lütfü Tat Simpozyumu Serbest Bildiriler Kitabı. Ankara; 1995; 123-9.
34. Ruiz-Doblado S, Carrizosa, Hernandez MJC, Rodriguez-Pichardo A. Selective serotonin re-uptake inhibitors and alopecia areata. *Int J Dermatol* 1998; 38: 796-800.
35. Van der Velden EM, Drost BHIM, Ijsselmuiden OE, Baruchin AM and Hulsebosch HJ. Dermatology as a new treatment for alopecia areata of the eyebrows. *Int J Dermatol* 1998; 37: 617-21.

Geliş Tarihi: 17.08.2001

Yazışma Adresi: Dr.Hümeyra ÖZTÜRK
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, İSPARTA