

ALOPESİ AREATADA TOPIKAL PSORALEN VE ULTRAVİOLE A FOTOKEMOTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of the efficacy of topical psoralen and ultraviolet A photochemotherapy in alopecia areata

Bilge Bülbül Şen, Özlem Ekiz*, Emine Nur Rifaioğlu*, Tuğba Şen*, Asena Çiğdem Doğramacı**

**Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Hatay*

Özet

Amaç: Alopesi areata (AA), saç folliküllerini etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bu çalışmada AA'lı hastalarda topikal psoralen ve ultraviyole A (PUVA) tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Ocak 2009 ve Aralık 2012 tarihleri arasında kliniğimiz fototerapi ünitesinde AA tanısı ile topikal PUVA tedavisi gören hastalara ait veriler retrospektif olarak incelendi. Klinik yanıt, yeni kıl çıkışı %75 ve üzerinde ise "iyi yanıt", %51-74 ise "orta yanıt", %50 ve altında ise "yanıt yok" olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 3 ile 59 arasında değişen 32 hasta dahil edildi. On dördü kadın (%43.8), 18'i erkek (%56.3) olan hastaların 9 tanesinin yaşları 18 altındaydı. Hastalık süreleri 6 ay ile 20 yıl arasında değişmekteydi. On dört hastada (%43.8) iyi yanıt, 9 hastada (%28.1) orta yanıt saptandı ancak 9 hastada (%28.1) tedaviye yanıt elde edilemedi. Hastaların total seans sayısı ortalaması 70.1 ± 32.5 ve total kümülatif doz ortalaması $450.1 \pm 284.8 \text{ J/cm}^2$ olarak belirlendi. Fototerapiye bağlı akut yan etkiler sadece üç hastada izlendi.

Sonuç: Topikal PUVA fotokemoterapisi AA'da etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Alopesi areata, fototerapi, fotokemoterapi

Abstract

Aim: Alopecia areata (AA) is a chronic inflammatory skin disease that affects the hair follicles. In this study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of topical psoralen and ultraviolet A (PUVA) treatment in patients with AA.

Material and methods: The data of the patients with AA who were treated in phototherapy unit of our clinic between January 2009 and December 2012 were analyzed retrospectively. Clinical response was named as "good response", "moderate response" or "no response" when the new hair output is 75% and higher, 51-74%, 50% and below, respectively.

Results: Thirty two patients whose ages between 3 and 59 were included to the study. Fourteen (43.8%) were female, 18 (56.3%) male patients, 9 of them were under 18 years of age. Duration of disease of the patients ranged from 6 months to 20 years. Fourteen patients had good response (43.8%), 9 patients (28.1%) had moderate response but the response to treatment could not be obtained in 9 patients (28.1%). The mean total number of sessions was 70.1 ± 32.5 and the mean total cumulative dose was $450.1 \pm 284.8 \text{ J/cm}^2$. Acute side effects of phototherapy were observed in three patients.

Conclusion: Topical psoralen and ultraviolet A (PUVA) photochemotherapy is an effective and safe treatment modality in AA.

Key words: Alopecia areata, phototherapy, photochemotherapy

Geliş Tarihi / Received: 10.02.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 21.03.2013

Giriş

Alopesi areata (AA), saç folliküllerini etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). İnsidansı%2 olarak bildirilmekle birlikte, yaşam boyu hastalığın ortaya çıkma riski %1.7'dir (2). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöryel kalıtıldığı düşünülmektedir (1). AA genetik yatkınlık ve çevresel faktörler nedeniyle ortaya çıkan organ spesifik otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (2,3).

AA klinik olarak sınırları net, oval şekilli, skatris bırakmayan yamasal saç kaybı şeklinde görülmektedir (1). Saçlı deride odaklar halinde bulunabilir. Tüm saçlı deride saç dökülmesine neden olduğunda "alopeci totalis", saç ve vücut kıllarının diffüz olarak dökülmesi durumunda ise "alopeci üniversalis" olarak isimlendirilir. Ayrıca saçlı deri arka kısmı ve kulak üzerlerinde çelenk benzeri dağılım gösteren saç dökülmesi tipi ofiyazis olarak bilinmektedir. AA'da %10-15 oranında tırnak tutulumu da bildirilmektedir (1).

Hafif olgularda spontan remisyon görülebilmekle birlikte relaps oranları yüksektir (1,4).Tedavi saç çıkışının indüklenmesi ve inflamasyonun azaltılmasına dayanır. Topikal, intralezyonel ve sistemik kortikosteroidler, minoksidil, antralin, topikal immünoterapi, siklosporin ve fototerapi kullanılan tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır (1).Literatürde AA'da psoralen ve ultraviyole A (PUVA) fototerapisinin etkinliğini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (5-13).

Bu çalışmada AA'lı hastalarda topikal PUVA fotokemoterapisinin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler

Çalışmamıza Ocak 2009 ve Aralık 2012 tarihleri arasında kliniğimiz fototerapi ünitesinde AA tanısı ile topikal PUVA tedavisi gören hastalar dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, tutulum tipi, önceki tedavileri, deri tipi, toplam seans sayısı, kümülatif dozları, tedaviye bağlı gelişen akut yan etkiler ve tedavi yanıtlarıretrospektif olarak kaydedildi.

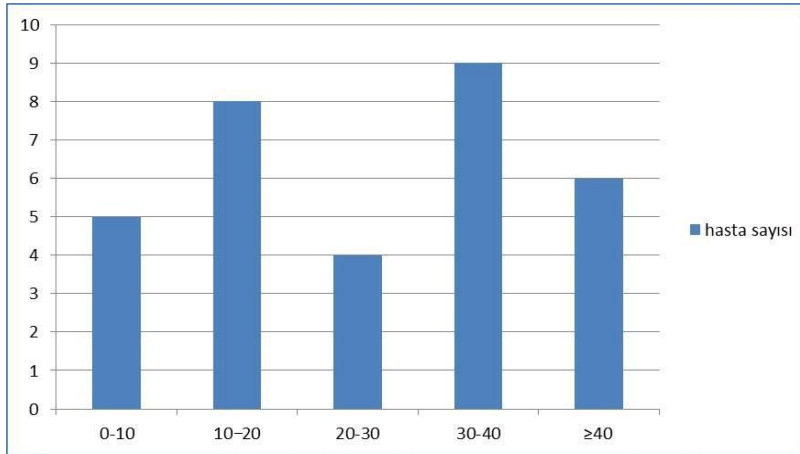
Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar tedavi öncesi fototerapi için kontrendikasyon varlığı açısından değerlendirilmiş ve hastalardan yazılı onam belgesi alınmıştı. AA'lı hastalara topikal PUVA tedavisi, başlangıçta haftada üç seans olmak üzere, Waldmann UV 200 AL cihazı ile uygulandı. Saç dökülmesi olan bölgeye 8 metoksipsoralen jel (% 0,1) sürüldükten 15-30 dakika sonra ultraviyole A (UVA) verildi. UVA başlangıç dozu bütün deri tipleri için0.50J/cm²olarak kabul edildi. Eritem gelişmezse haftada bir0.50 J/cm²doz artışı (sırayla 1 J/cm², 1.5 J/cm²,2 J/cm², 2.5J/cm² olacak şekilde)yapıldı. Semptomatik eritem

gelişirse doz artışı yapılmadı, seans atlandı. Şikayetler gerileyince eritem gelişen seanstan bir önceki seanstaki doz ile tedaviye tekrar başlandı. Tam yanıt alınana kadar doz artırılmaya devam edildi ancak seans başı UVA dozu maximum 10 J/cm^2 'e kadar çıkıldı. Klinik yanıt, yeni kıl çıkışı %75 ve üzerinde ise “iyi yanıt”, %51-74 ise “orta yanıt”, %50 ve altında ise “yanıt yok” olarak tanımlandı.

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program v19) programı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Tedaviye yanıt ve cinsiyet arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. Dağılımların normalliği Kolmogorow Smirnov testi ile değerlendirildi. Yaş dağılımı normal olduğu için tedaviye yanıt ve yaş arasındaki ilişki değerlendirilirken Student t testi kullanıldı. Hastalık süreleri dağılımı normal olmadığından tedaviye yanıt ve hastalık süreleri arasındaki ilişki değerlendirilirken Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 32 hastanın yaşları 3-59 yıl arasında değişmekteydi (ortalama 27.3 ± 14.6 yıl). Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 1’de görülmektedir. On dördü kadın (%43.8), 18’i erkek (%56.3) olan hastaların 9 tanesi 18 yaş altındaydı. Hastaların hastalık süreleri 6 ay ile 20 yıl arasında değişmekteydi (ortalama 62.6 ± 68.1 ay). Hastaların tutulum tiplerine dağılımı Tablo 1’de görülmektedir.



Şekil 1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Fototerapi öncesinde hastaların hepsi topikal, intralezyonel ve sistemik kortikosteroidler, minoksidil ve antralin tedavilerinden en az bir tanesi kullanmış ancak bu tedavilerden fayda görmemişlerdi. Çalışmaya alınan hastaların 14 tanesinde alopesi areataya ek bir sistemik hastalık bulunmaktaydı (Tablo 2).

Hastaların fototerapiye yanıtları değerlendirildiğinde, 14 hastada (%43.8) iyi yanıt, 9 hastada (%28.1) orta yanıt alındı, 9 hastada (%28.1) ise tedaviye yanıt alınmadı. Tedavi yanıtlarının tutulum tiplerine göre dağılımı Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. Hastaların tutulum tiplerine dağılımı ve tedavi yanıtları

Tutulum tipi	İyi yanıt n (%)	Orta yanıt n (%)	Yanıt yok n (%)	n (%)
Alopesi areata	9	4	3	16 (%50)
Ofiyazik tutulum	3	3	-	6 (%18.8)
Alopesi totalis	1	2	3	6 (%18.8)
Alopesi universalis	1	-	3	4 (%12.5)
Total	14 (%43.8)	9 (%28.1)	9 (%28.1)	32 (%100)

Tablo 2. Hastaların eşlik eden hastalıklara göre dağılımı

Hastalık	Hasta sayısı	%
Anksiyete bozukluğu	3	9.4
Vitamin B12 eksikliği	2	6.2
Hipotiroidi	2	6.2
Demir eksikliği anemisi	2	6.2
Atopik dermatit	1	3.1
Diabetes mellitus	1	3.1
Ülseratif kolit	1	3.1
Hepatit	1	3.1

Tedavi yanıtı ile yaş ($p=0.493$), cinsiyet ($p=0.96$), hastalık süreleri ($p=0.344$) ve tutulum tipleri (AA; $p=0.433$, ofiyazik tutulum; $p=0.15$, alopesi totalis; $p=0.314$, alopesi universalis; $p=0.057$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların total seans sayısı ortalaması 70.1 ± 32.5 (Aralık 11-137) ve total kümülatif doz ortalaması $450.1 \pm 284.8 \text{ J/cm}^2$ (Aralık 13-990.9) olarak belirlendi. Fototerapiye bağlı akut yan etkiler açısından sadece 3 hastada eritem görüldü.

Tartışma

AA sık görülen bir deri hastalığıdır. Hastalarda aile öyküsü bulunabilmektedir (1). Ayrıca hastalığın etyopatogenezinde immünolojik faktörler (humoral immünite, hücreli immünite, sitokinler) enfeksiyonlar, nörolojik faktörler ve emosyonel stres suçlanmaktadır (2,3). Diğer otoimmün hastalıklar ile birliktelik sık görülmektedir (1). En sık ortaya çıktığı yaşlar 10-20 ve 30-40 arasındadır (1). Kadın erkek oranı genellikle eşittir (2). Bizim çalışmamızda da hastaların daha çok bu yaş gruplarında olduğu görüldü. Ayrıca kadın erkek oranı birbirine yakın olarak bulundu.

AA'da hastalığın seyri çok değişkendir. Bazı hastalarda spontan düzelme görülürken bazılarında sık nüks veya tedaviye direnç olabilmektedir (5). Erken yaşta ortaya çıkan, alopesi totalis, alopesi üniversalis, ofiyazik tipi veya tırnak tutulumu olan olgularda prognoz daha kötüdür (1,4). Bununla birlikte çalışmamızda tedavi yanıtı ile yaş ve tutulum tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tedavide hastalığın aktivitesinin durdurulması amaçlanmaktadır (3). Topikal ve intralezyonel kortikosteroidler, tretinoin, minoksidil sıklıkla ilk tedavi seçenekleridir. Ancak yaygın hastalığı olanlarda bu tedavilerin başarısı yetersiz kalmaktadır (6). Sistemik kortikosteroidler ve sikloporin ise yaygın ve şiddetli AA'da tercih edilmekle birlikte yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımları kısıtlanmaktadır (6). Yaygın veya dirençli hastalığı olanlarda ve diğer tedaviler açısından kontraendikasyonu olan hastalarda fototerapi bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Çalışmamızda hastaların yarısında ofiyazik tutulum, alopesi totalis veya alopesi üniversalis bulunmaktaydı ve hastaların hepsifototerapi öncesi en az bir tedavi kullanmış ancak bu tedavilerden fayda görmemişlerdi.

Literatürde AA'da PUVA fototerapisinin etkinliğini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (5-13). Bu çalışmalardan bazılarında oral PUVA'nın AA'da etkili bir tedavi seçeneği olmadığı belirtilmektedir (5,6). Taylor ve Hawk'ın yaptığı retrospektif çalışmada PUVA tedavisi ile AA'lı hastalarda %6.3, alopesi totalisli hastalarda %12.5 ve alopesi üniversalisli hastalarda %13.3 olmak üzere tedavi başarı oranları düşük olarak bildirilmiştir (6). Healy ve Rogers'ın çalışmasında ise daha yüksek başarı oranları elde edilmekle birlikte bu oranların spontan iyileşme oranlarına benzer olduğu ve tedavi sonrası nüks oranlarının da yüksek olduğu belirtilmiştir (5). Benzer olarak başka bir çalışmada PUVA tedavisi uygulanan 30 AA'lı hastanın 9'unda %60 üzerinde iyileşme saptanmıştır ancak bu hastaların 8'inde takiplerde nüks görülmüştür (7).

Whitmont ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada ise 15 alopesi totalisli hastada ortalama 88.5 seans (ortalama kümülatif doz 444 J/cm^2) ve 11 alopesi universalisli hastada ortalama 125.2 seans (ortalama kümülatif doz 593 J/cm^2) PUVA tedavisi sonrasında sırasıyla %60 ve %64 oranlarında %50'nin üzerinde iyileşme saptanmıştır. Ek olarak bu çalışmada 5 yıllık takipte hastaların sadece %21'inde nüks görüldüğü bildirilmiştir (8). Ülkemizden Şahin ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada da 24 AA'lı hastanın %37.5'inde PUVA tedavisi ile %75 oranında iyileşme saptanmıştır (9). Her iki çalışmada da oral PUVA'nın yaygın ve şiddetli olgularda iyi bir tedavi alternatifi olabileceği belirtilmiştir. AA'da topikal PUVA uygulaması ise literatürde ilk kez Weissmann ve arkadaşlarının çalışmasında, 5 hastada başarılı olarak bildirilmiştir (10). Başka bir çalışmada ise 9 AA, 11 alopesi totalis ve universalis tanılı hastaya türban PUVA uygulanmıştır (11). Hastaların saç derisine % 0.0001 oranında seyreltilmiş 8 metoksi psoralen solüsyonu bir havlu kullanılarak 20 dakika süreyle uygulanmış arkasından UVA verilmiştir. Çalışmada 6 hastada tam, 9 hastada kısmi olmak üzere 15 hastada saç çıkışı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu yöntemin AA'da etkili ve sistemik PUVA'a göre çok daha güvenli ve iyi tolere edilen bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (11).

Literatürde ayrıca AA'da topikal 8 metoksipsoralen ile birlikte fototoksik dozlarda UVA uygulaması yapılan iki çalışma bulunmaktadır (12,13). Bu çalışmaların ilkinde alopesi totalis veya universalis olan hastaların %56'sında ve AA olan hastalarında %84'ünde iyi veya mükemmel yanıt alınmıştır. Hastalara topikal psoralen ile birlikte deri tipine göre $6-20 \text{ J/cm}^2$ UVA uygulanmış. Ortalama total UVA dozu 42 J/cm^2 olarak belirtilmiştir (12). Diğer çalışmada ise 35 dirençli AA'lı hastaya topikal psoralen sonrası başlangıç dozu 6 J/cm^2 olacak şekilde UVA verilmiş. Tedavi 3 ayda bir kez uygulanmıştır. UVA dozu fototoksik reaksiyona, saç çıkışına göre ve maksimum 4 seans kadar olacak şekilde, her seansta 1 J/cm^2 artırılmıştır. Hastaların %40'ında tam yanıt, %17'sinde kısmi yanıt alınmıştır. Çalışmada herhangi bir ciddi yan etki görülmezken, hastaların %62.86'da ilk seanstan sonra bir hafta süren eritem ve yanma hissi görülmüştür. Seans sayısı artıkça yan etki olan hasta sayısı oldukça azalmıştır. Çalışmada yaş, cinsiyet, aile hikayesi, lezyon sayısının yanıtı etkilemediği ancak tam yanıt olan hastalarda hastalık süresinin daha kısa olduğu belirtilmiştir. Ortalama total UVA dozu diğer PUVA uygulamalarına göre belirgin farkla 22 J/cm^2 olarak belirtilmiş ve bu tedavi protokolünün daha güvenli olduğu vurgulanmıştır (13). Ancak fototoksik dozlardaki UVA uygulamasının uzun dönem etkilerinin takip edilmesi ve tedavinin güvenliğinin teyit edilmesi gerekmektedir.

Yapılan alışmalarda PUVA tedavisinin farklı yöntemlerle ve farklı protokoller ile uygulanması sonuçların karşılaştırılmasında glge neden olmaktadır. Bununla birlikte bizim çalışmamızda hastaların %71.9'unda kozmetik olarak kabul edilebilir düzeyde %50'nin üzerinde sa çıkışı sağlandı.

Sistemik PUVA tedavisi sırasında başağrısı, mide bulantısı ve ilaca bağlı sistemik yan etkileri olabilmektedir. Ayrıca ocuk hastaların tek başına kıpırdamadan PUVA kabininde durması bazen zor olabilmektedir. Topikal PUVA'nın ise ilaç ile ilişkili bu yan etkilerin görülmemesi, tüm vücudun UVA'ya maruz kalmaması, kapalı kabinde durma ve tedavi sonrası gzlk takma zorunluluğunun olmaması gibi avantajları bulunmaktadır. Topikal PUVA'da eritem, yanma ve postinflamatuar hiperpigmentasyon gibi lokal yan etkiler beklenmektedir. Bizim alışmamızda da sadece 3 hastada eritem görüldü. Bu açıdan topikal PUVA tedavisinin hastalar tarafından iyi tolere edildiği söylenebilir. Bununla birlikte fototerapi alan bütün hastaların uzun dönem yan etkiler açısından izlenmesi önerilmektedir. PUVA'nın terapotik etkisi farklı mekanizmalar ile immünsupresyon yapması ile açıklanmaktadır. PUVA'nın, AA'da kıl follikülleri çevresinde mononükleer ve Langerhans hücre infiltrasyonunu azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir (3). T hücre fonksiyonlarını ve antijen sunumunu etkileyerek kıl folliklne karşı yönlenmiş olan immün saldırıyı baskıladığı sonuçta fotoimmnolojik etkileri yoluyla etkili olduğu düşünülmektedir (14).

Sonuç olarak sistemik tedaviler açısından kontraendikasyonu bulunan, diğer tedavilerden fayda görmeyen, yaygın tutulumu olan AA'lı hastalarda topikal PUVA fotokemoterapisi etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olabilir.

Teşekkür

Fedakr ve özverili çalışmalarından dolayı dermatoloji kliniğimizin fototerapi ünitesinin sorumlu hemşiresi Nazmiye ınar'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Oğuz O. Alopesi Areata. In: Tüzün Y, Grer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V, eds. Dermatoloji, 3.c baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1318-1324.
2. Paus R, Olsen EA, Messenger AG. Hair Growth Disorders. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th eds. New York, McGraw-Hill, 2008:762-765.

3. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int J Dermatol*. 2007;46(2):121-131.
4. Mitchell AJ, Balle MR. Alopecia areata. *Dermatol Clin*. 1987;5(3):553-564.
5. Healy E, Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata – does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br J Dermatol*. 1993;129:42-44.
6. Taylor CR, Hawk JLM. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: Audit of 10 years' experience at StJohn's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol*. 1995;133:914-918.
7. van der Schaar WW, Sillevius Smith JH. An evaluation of PUVA-therapy for alopeciaareata. *Dermatologica* 1984;168:250-252.
8. Whitmont KJ, Cooper AJ. PUVA treatment of alopecia areata totalis and universalis: a retrospective study. *Australas J Dermatol* 2003;44:106-109.
9. Sahin S, Yalçın B, Karaduman A. PUVA treatment for alopecia areata. Experience in a Turkish population. *Dermatology* 1998;197:245-247.
10. Weissmann I, Hofman C, Wagner G, Plewig G, Braun-Falco O. PUVA-therapy for alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1978;262:233-236.
11. Broniarczyk-Dyla G, Wawrzycka-Kaflik A, Dubla-Berner M, Prusinska-Bratos M. Effects of psoralen-UV-A-Turban in alopecia areata. *Skinmed*. 2006;5(2):64-68.
12. Mohamed Z, Bhourri A, Jallouli A, Fazaa B, Kamoun MR, Mokhtar I. Alopecia areata treatment with a phototoxicdose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:552-555.
13. Kamel MM, Salem SA, Attia HH. Successful treatment of resistant alopecia areata with a phototoxic dose of ultraviolet A after topical 8-methoxy psoralen application. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(1):45-50.
14. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:549-566