

# Ofiyazik Modelli Alopesi Areta Hastalarının Tedavisinde Skuarik Asit Dibütilester'in (Sadbe) Etkinliği

Asuman GÜRKAN\*, Server SERDAROĞLU\*\*, OYA OĞUZ\*\*

\* Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Birimi  
\*\* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

## Özet

### Ofiyazik Modelli Alopesi Areta Hastalarının Tedavisinde Skuarik Asit Dibütilester'in (Sadbe) Etkinliği

**Giriş:** Topikal immunoterapi diğer tedavilere cevap vermeyen AA hastaları için alternatif bir tedavi yöntemidir. Çalışmadaki amacımız ofiyazik modelli AA hastalarında SADBE ile yapılan topikal immunoterapinin etkisini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Yaşları 6-58 arasında olan 28 AA hastasının dahil olduğu açık, prospektif bir çalışma yapılmıştır. Ofiyazik modelli AA veya alopesi totalis(AT)/alopesi universalis(AU)'i bulunan ve konvansiyonel tedavilere dirençli hastalar SADBE solüsyonu ile 6 ay tedavi uygulanmıştır. **Bulgular:** Hastaların tamamında %34.6 oranında yanıt alınmıştır. Cins, yaş, hastalığın yaygınlığı ve süresi, atopi ve tırnakta pitting bulunması ile yanıt arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. **Sonuç:** SADBE ile yapılan topikal immunoterapi, diğer tedavilere dirençli olan ofiyazik modelli AA hastalarında güvenli ve etkili olarak kullanılabilen alternatif bir tedavi yöntemidir.

**Anahtar Kelimeler:** Alopesi, Areta, Sadbe, Ofiyazis

## Summary

### The Efficacy of Squaric Acid Dibutyl Ester (Sadbe) in Patients with Alopecia Areata with Ophiasis Pattern

**Introduction:** Topical immunotherapy is an alternative treatment to other treatments for unresponsive patients of alopecia areata (AA). The aim of our study was to evaluate the effectiveness of topical immunotherapy with squaric acid dibutylester (SADBE) in AA patients with ophiasis. **Materials and Method:** An open-label, prospective study of 28 patients of AA between 6-58 ages was performed. Patients who had ophiasis or alopecia totalis(AT)/alopecia universalis(AU) and those who were unresponsive to conventional therapies were treated with the SADBE solution for 6 months. **Results:** We obtained a response rate in 34.6% of all patients. No correlation was found between response and sex, age, extent or duration of disease, atopy or nail pitting. **Conclusion:** Topical immunotherapy with SADBE is an alternative treatment method to other treatments that can be used safely and effectively in unresponsive patients of AA with ophiasis.

**Key Words:** Alopecia, Areata, Sadbe, Ophiasis

Alopesi areata (AA), genellikle lokalize bir alanda, ani olarak ortaya çıkan net sınırlı bir saç dökülmesi şeklidir.1 Topikal immünoterapi, potent kontakt allerjenlerin topikal olarak uygulanması ile allerjik kontakt dermatit oluşturulması ve bu reaksiyonun devam ettirilmesi esasına dayanır (2). Günümüzde yaygın, kronik, AA'lı olgularda kontakt duyarlandırıiclarla yapılan topikal immunoterapi etkili tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir (3). Çalışmadaki amacımız ofiyazik modelli AA hastalarında skuarik asit dibütilesterin (SADBE) etkinliğini değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya toplam 28 hasta alındı. Hastaların 7'si kadın, 21'i erkek olup yaşları 6 ve 58 arasındaydı. Altı ay süreyle takip

edilen hastalardan ayrıca yazılı onay alındı. Saç dökülme modeli ofiyazik tipte olan alopesi areata hastaları ile bu modeli de içine alan ve daha yaygın saç dökülmesi tipleri olan alopesi totalis (AT) ve alopesi universalis (AU) hastaları arasından topikal ve/veya sistemik tedavilere cevap vermeyen dirençli hastalar seçildi. Hastalar başlangıçtaki saç dökülme yüzdelerine göre %0-24, %25-49, %50-74, %75 üzeri ve AT/AU hastaları şeklinde 4 gruba ayrıldı. Saç dökülmesine eşlik eden kaş, kirpik, sakal veya vücut kıllarındaki dökülmelerle birlikte tırnak değişiklikleri ve hastalık süreleri de değerlendirildi. Tedaviye başlamadan önce hastaların atopik özellikleri (atopik dermatit, allerjik rinit, astım) ve ailede alopesi öyküsü bulunup bulunmadığı kaydedildi. Başlangıçta hastalarda duyarlanma oluşturmak için %2'lik

konsantrasyonla uygulama yapıldı. Hastalarda oluşturulan kontakt dermatit reaksiyonunun geçmesi beklenerek 15 gün sonra (reaksiyon geçmediyse bazen daha uzun) 3'er gün ara ile %0.25, %0.50, %0.75 ve %1'lik konsantrasyonlardaki SADBE solüsyonu sırasıyla uygulanarak hafif ekzematöz reaksiyon oluşturan minimal konsantrasyon tespit edildi. Ölçülen minimal konsantrasyonla ilk 2 ay haftada bir, sonraki 2 ay onbeş günde bir ve daha sonraki 2 ay ise ayda bir uygulamalar yapılacak şekilde tedaviye başlandı. Herhangi bir uygulamada reaksiyon gözlenmezse uygulama geçersiz sayılıp bir üst doz ile uygulamaya devam edildi.

Hastaların tedaviye cevabı 2., 4. ve 6. aylarda değerlendirilerek kaydedildi. Tedavi öncesi ve kontrollerde resimleri çekildi. İkinci ayda yapılan kontrollerde tedaviye hiç yanıt alınamayan hastaların tedavisine 1 ay ara verildi. Bir ay sonrasında kıl gelişimi gözlenince tedaviye devam edildi. Saç çıkışı gözlenmeyen hastalarda tedavi sonlandırıldı. Tedaviye başlangıçta cevap alınıp 4. aydaki kontrolde yanıt alınamayan hastaların da tedaviye yanıt vermediği kabul edilerek tedavisi sonlandırıldı.

Hastalarda tedavi sırasında ortaya çıkan vellus ve terminal kıl gelişimi kaydedildi. Her hastada tedavi sonunda elde edilen kozmetik sonuçlar; yanıt yok, kozmetik olarak kabul edilemez iyilik ve kozmetik olarak kabul edilebilir iyilik şeklinde değerlendirildi. Kozmetik olarak kabul edilebilir iyilik tüm saçlı deri bölgesi değerlendirilerek yapıldı. Uygulama alanında ortaya çıkan yaygın kıl çıkışına rağmen görünüm itibariyle kozmetik açıdan yeterli bulunmayan hastalar kozmetik olarak kabul edilemez iyilik gurubuna dahil edildi. Hastalarda görülen yan etkiler ve %2'lik SADBE uygulaması sonrası oluşan reaksiyonun şiddeti kaydedildi. İlk duyarlanma ile oluşan reaksiyon hafif-orta ve şiddetli olarak ikiye ayrıldı. Lenfadenopati gelişimi not edildi. İstatistiksel değerlendirmede nonparametrik testler (Ki-kare, Fisher kesin p hesabı, Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis) kullanıldı.

### Bulgular

Hastaların yaş ortalaması  $17.38 \pm 8.66$ , 7'si kadın (%26.9), 19'u erkekti (%73.1). Çalışmaya katılan iki erkek hasta takip ve kontrollere gelmediği için çalışmaya dahil edilmedi. Hastalık

süreleri 9 ve 240 ay arasında değişmekteydi. Hastalık süresi ortalaması  $76.50 \pm 57.26$  ay olarak belirlendi. Saçlı derideki alopesik alan yüzdeleri açısından değerlendirildiğinde 3 hastada %0-24, 6 hastada %25-49, 5 hastada %50-74 ve 12 hastada %75 üzeri saç dökülmesi veya AT/AU mevcuttu. Beş hasta dışındaki diğer hastaların hepsinde saç dökülmesine kaş, kirpik, sakal veya gövde kıllarında dökülme eşlik etmekteydi. Hastalardan 6 tanesinin (%23.1) ailesinde en az bir alopesi areata öyküsü vardı. Ayrıca major veya minör olması dikkate alınmadan değerlendirildiğinde 12 hastada en az bir atopi kriteri mevcuttu. Çocuk hastalardan birinde eşlik eden vitiligo lezyonu vardı. On altı hastanın (%61.5) tırnağında pitting mevcuttu. Bir hastada bu değişikliğe longitudinal çizgilenmeler de eşlik etmekteydi. Tedavi sırasında 4 hastada 2. ayda ve 6 hastada ise 4. ayda yanıtızlık nedeni ile tedavi sonlandırıldı. Vellus ve/veya terminal kıl gelişimi olan hastaların tümünde tedavi edilen alan dışındaki saçlı deri bölgeleri ve/veya diğer bölgelerde de değişen oranlarda kıl çıkışları gözlemlendi. Yirmi altı hastanın 22'sinde (%84.6) vellus gelişimi, 12 hastada (%46.2) terminal kıl gelişimi gözlemlendi. Sonuçlar kozmetik açıdan değerlendirildiğinde 17 hasta (%65.4) tedaviye yanıtız bulundu. Dört hastada (%15.4) kozmetik olarak kabul edilemez iyilik ve 5 hastada (%19.2) ise kozmetik olarak kabul edilebilir iyilik tespit edildi. Vellus, terminal kıl gelişimi ve elde edilen kozmetik sonuçlar açısından hastalar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, alopesi yüzdesi, saçlı deri dışında eşlik eden diğer kıl kayıpları, ailede alopesi öyküsünün bulunması ve atopi kriterlerinden en az birinin varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). İlk uygulama ile oluşturulan duyarlanma sırasında şiddetli lokal reaksiyonla birlikte 6 hastada lenfadenopati ortaya çıktı. Sekiz hastada şiddetli lokal reaksiyon ve 17 hastada hafif-orta şiddette reaksiyon oluştu. Bir hastada ise hiçbir reaksiyon gözlenmedi. Duyarlılık oluşmayan hastaya tedavide en yüksek konsantrasyon olan %1'lik SADBE solüsyonu uygulandı. Bu hastada kozmetik olarak kabul edilebilir iyilik elde edildi. Duyarlılık şiddeti ve lenfadenopati oluşumu ile vellus gelişimi, terminal kıl gelişimi ve kozmetik sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Hastalardan birinde 2. aylık kontrolde sol göz çevresinde

ekzematizasyon ve hafif ödem saptandı. Tedaviye yanıt alınmayan bu hastada tedavi 2. ayda sonlandırıldı. Hastalardan birinde 4. aydan sonraki uygulamalarda her iki kol ve önkolda simetrik yerleşimli, eritemli, kaşıntılı ekzematize lezyonlar oluştu. Alopesi universalisi olan bir diğer hastada ise 3. aydan sonra karın bölgesi, dirsek iç kısımlarında ve göğüste kaşıntılı, eritemli papül ve maküller; şiddetli lokal reaksiyon gösteren bir hastanın ise yüzdeki seboreik alanlarında ekzematizasyon gözlemlendi. Bu üç hastada SADBE tedavisi sonlandırılmayarak lokal tedaviler verildi. Şiddetli reaksiyon gelişen bir çocuk hastada ise hiperpigmentasyon oluştu. Sistemik semptom olarak sadece hastalardan birinde baş dönmesi şikayeti ortaya çıktı.

Hastaların demografik özellikleri ve tedavi sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

### Tartışma

Alopesi areata (AA), patofizyolojisinde immunolojik mekanizmaların rol oynadığı bir hastalıktır. Saçlarda spontan çıkışlar olmakla birlikte hastalık genel olarak kronik ve tekrarlayan bir seyir izler (4). Günümüzde topikal immunoterapi yaygın, kronik, AA'lı olgularda etkili bir biçimde kullanılmaktadır. 3 Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. T hücre yanıtının kıl folikülü bulbusundan epidermise doğru yön değiştirmesini, kronik immün yanıtı bağı olarak nonspesifik, lokalize immüsupresyonun ortaya çıkmasını ve immüsupresif sitokinlerin (TGF- $\beta$  ve IL-10) üretimini sağlamaktadırlar (5).

SADBE ve difensipron (DPCP) ile AA hastalarında yapılan tedavilerde saç çıkış oranı yaklaşık olarak %50-60 arasında değişmektedir (6). AA tedavisinde, SADBE ile tedavi edilen hastalarda yanıt oranının (tamamen veya parsiyel) %29-87 arasında olduğu saptanmış ve DPCP ile yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında başarı oranları birbirine çok yakın bulunmuştur. Hastalık süresi ve alopesinin yaygınlığı, en önemli kötü prognostik faktörler olarak gösterilmiştir (6).

Kozmetik olarak kabul edilebilir saç çıkışı, tedavi sonrasında saçların tümünün geri gelmesi veya peruk veya şapka kullanılması gereğini ortadan kaldıracak miktarda saçın geri gelmesi olarak tanımlanmıştır (3,7). Çalışmamız sonucunda

SADBE tedavisine %34.6 oranında yanıt alındı. Bu hastaların %19.2'sinde kozmetik olarak kabul edilebilir iyilik elde edildi. Genellikle 20-30 uygulama sonrasında yanıt alınmazsa tedavinin başarısız kabul edilebileceği ve saçlardaki yeni çıkışlar 3 aylık süre ile stabil kaldıktan sonra tedavi sıklığının azaltılabileceği belirtilmektedir (8). Çalışmamızda, tedaviye yanıtın bazı çalışmalara göre daha düşük olmasının olası nedenleri arasında ilaç uygulama seanslarının erken dönemde azaltılması ve diğer çalışmalardan farklı olarak sadece ofiyazik model içeren hasta grubununun tedaviye dahil edilmiş olması etkili olabilir.

Bazı çalışmalarda genellikle tedavi edilmeyen saçlı deri bölgeleri kontrol alanı olarak değerlendirilmekte ve tedavi sırasında bu alanlarda saç çıkışının gözlenmesi spontan iyileşme olarak kabul edilebilmektedir (8). Tedavi sırasında vellus ya da terminal kıl gelişimi saptanan hastaların hepsinde uygulama alanı dışında da değişen oranlarda kıl çıkışları gözlemledik. Tedavi alanı değiştirilmeden devam edilen uygulamalar sonucunda kozmetik olarak kabul edilebilir iyilik elde ettiğimiz hastalar oldu. Bir çocuk hastada tedavi ile saçlarda %100 oranında çıkış sağlandı. Bu durum bazı araştırmacılar tarafından paradoksal saç büyümesi olarak tanımlanmaktadır (6,9). Ujje ve arkadaşları (10).da diffüz alopesisi olan bir kadın hastada SADBE tedavisi ile 12 haftalık tedavi sonunda yaygın saç çıkışı ile birlikte saçlarda da çıkış olduğunu gözlemlenmişlerdir. Micali ve arkadaşlarının (9). yaptıkları çalışmada 7 hastanın sırtına SADBE uygulamaları yapılmış ve 5 tanesinde saç çıkışı gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca yaygın saç dökülmesi bulunan 4 hastanın saçlı derisinde, tedavi uygulanan bölgenin karşı tarafında saç çıkışı gözlenmiştir. Bu durum farklı bölgelerin tedaviye cevap vermedeki eşik değerlerinin farklı olması veya sinir sistemi ve nörotransmitterlerle açıklanmaya çalışılmıştır (6,9). Mekanizması halen daha bilinmemektedir. Tüm bu sonuçlar topikal immunoterapide aynı kişide tedavi edilmeyen alanlardaki çıkışların spontan çıkış olarak kabul edilemeyeceğini ve kontrol alanı olarak değerlendirilemeyeceğini göstermektedir.

Hastaların %1-2 kadarında duyarlanma oluşmadığı veya duyarlanma oluşmasının saç çıkışını garantilemediği ve zaman içerisinde duyarlılığın kaybedilerek tolerans gelişebileceği de bildirilmiştir (6,11). Çalışmamızda duyarlanma reaksiyonu

oluşan hastaların 21 tanesinde vellus gelişimi saptadık fakat uygulama sonrası hafif ekzematöz reaksiyon devam etmesine rağmen tedavi sürecinde bu hastaların yaklaşık %45 kadarında (10 hasta) çıkan saçlar yeniden döküldü. Bir hastada ise hiçbir reaksiyon gözlenmemesine rağmen %1'lik konsantrasyonla uygulama yapıldı ve sonuçta kozmetik olarak kabul edilebilir iyilik elde edildi. Düşük doz allerjen ile iritasyon bulguları olmadan da iyi sonuçlar alınabileceği bildirilmiştir (12).

Saçlı deri tutulumu % 40'ın altında olan hastalarda topikal immunoterapinin herhangi bir üstünlüğü ve kombine tedavi olarak uygulandığında ise ek bir fayda sağlamadığı belirtilmektedir. 6 Çalışmamızda %50'den daha az saç dökülmesi olan ofiyazik modeldeki diğer tedavilere dirençli 9 hastanın 1 tanesinde kozmetik olarak kabul edilemez iyilik, 3 tanesinde ise kozmetik olarak kabul edilebilir iyilik elde edildi. Tedaviye yanıt alınan bu 4 hastanın 3'ü 13 yaş ve altında idi. AT/AU hastalarının bir kısmında tedavi ile vellus gelişimi saptanmış olsa da sonradan bunlarda kayboldu ve bu hastaların hiçbirinde tedaviye yanıt alınmadı.

Hastalık şiddeti, topikal immünoterapziye cevabı etkileyen en önemli negatif prognostik faktörlerden biri olarak değerlendirilmiştir (6). Iijima ve Otsuka,13 SADBE tedavisine cevabı etkileyen prognostik faktörleri değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, hastalığın çocukluk döneminde başlaması (0-15 yaş), alopesi öyküsü bulunması ve SADBE tedavisinin 16 yaşından önce başlamasının cevap oranını azaltan faktörler olduğunu bildirmişlerdir. Pardasani ve arkadaşlarının 14 yaptığı çalışmada ise aile fertlerinde otoimmün bir hastalık olan, tırnaklarında pitting bulunan ve daha önceki tedavilerden 3 veya daha fazlasına cevap vermeyen hastalarda SADBE tedavisine yanıt oranı düşük bulunmuştur. Çalışmamızda vellus, terminal kıl gelişimi ve elde edilen kozmetik sonuçlar açısından hastalar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, alopesi yüzdesi, saçlı deri dışında eşlik eden diğer kıl kayıpları, ailede alopesi öyküsünün bulunması ve atopi kriterlerinden en az birinin varlığı açısından anlamlı fark saptamadık. Tedavi sırasında hastalarımızda gözlenen en önemli yan etki şiddetli duyarlılık reaksiyonu oluşmasıydı. Hastalara lokal tedaviler uygulandı ve bu durum tedaviyi bırakma endikasyonu oluşturmadı.

Topikal duyarlandırma tedavisinde herhangi bir yaş sınırı bulunmamaktadır. SADBE tedavisi çocuk hastalar için güvenilir ve etkili bulunmuştur (15,16).

Topikal immunoterapinin etkisini değerlendirmek, yeterince çift kör, randomize kontrollu çalışmalar olmamasından dolayı çok zordur. Uzun dönemdeki yan etkileri bilinmemektedir. Bu maddelerle yapılan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi birçok faktörle ilişkili olabilir. Bunların arasında hasta seçim kriterlerinin farklı olması, prognozu etkileyen özelliklerin bulunup bulunmaması, sonuçları değerlendirmek için uniform bir terminoloji bulunmaması ve sonuçların değerlendirilme süresinin de standart olmaması gibi faktörler bulunmaktadır.

Çalışma süresince belirgin yan etkilerin oluşmaması, çocuk hastalarda da güvenle uygulanabilmesi, topikal immunoterapinin diğer tedavilere dirençli hastalarda alternatif bir tedavi yöntemi olabileceğini düşündürmektedir.

## Kaynaklar

1. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007; 46: 121-131.
2. Bolduc C, Shapiro J. The treatment of alopecia areata. *Dermatol Ther* 2001; 14: 306-316.
3. Boztepe G, Demirgüneş E, Gündüz Ö, Erkin G, Şahin S. Alopesi areatada difensipron immünoterapisi: prospektif klinik çalışma. *Turkderm* 2006; 40: 11-16.
4. Dall'oglio F, Nasca MR, Musumeci ML, La Torre G, Ricciardi G, Potenza C, Micali G. Topical immunomodulator therapy with squaric acid dibutylester (SADBE) is effective treatment for severe alopecia areata (AA): results of an openlabel, paired-comparison, clinical trial. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 10-14.
5. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007; 117: 2019-2027.
6. Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 751-761.
7. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, Duvic M, King LE Jr, McMichael AJ, Randall VA, Turner ML, Sperling L, Whiting DA, Norris D. Alopecia areata investigational assessment guidelines-Part II.

- National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 440-447.
8. Buckley DA, Du Vivier AW. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *Br J Dermatol* 2001; 145:385-405.
  9. Micali G, Cicero RL, Nasca MR, Sapuppo A. Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Int J Dermatol* 1996; 35: 52-56.
  10. Ujiie H, Sawamura D, Shibaki A, Shimizu H. Prolonged dermatitis distant to the site of squaric acid dibutyl ester applications and recovery of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 579-580.
  11. McMichael AJ, Henderson RL. Topical sensitizers in alopecia areata. *Dermatol Nurs.* 2004; 16: 333-336.
  12. Orecchia G, Perfetti L. Alopecia areata and topical sensitizers: allergic response is necessary, but irritation is not. *Br J Dermatol* 1991 May;124(5):509.
  13. Iijima S, Otsuka F. Prognostic factors for clinical response of alopecia areata to topical immunotherapy with squaric acid dibutylester. *Arch Dermatol* 1997; 133:539-540.
  14. Pardasani AG, Turner E, McMichael AJ. Squaric acid dibutylester: indications for use and efficacy in alopecia areata. *Arch Dermatol* 2001; 137: 970-972.
  15. Orecchia G, Malagoli P, Santagostino L. Treatment of severe alopecia areata with squaric acid dibutylester in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 65-68. Abstract.
  16. Silverberg NB, Lim JK, Paller AS, Mancini AJ. Squaric acid immunotherapy for warts in children. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 803-808.