

آلوبسی آره آتا

«قسمت دوم»

دکتر مجتبی سرکندي، دکتر فاطمه فولادي

تزريريق ها در هر محل و جلوگيري از تزريريق بيش از حد سطحي جلوگيري شود (۱۰۹).

□ کورتيکواستروبيدهای موضعی کورتيکواستروبيدهای نيمه قوی و قوی به طور گستردۀ ای در درمان AA مورد استفاده قرار می‌گيرند. شواهد برای اثربخشی آن‌ها محدود است. توستی و همکاران نشان دادند که ۲/۸ درصد بيماران تقریباً رشد كامل مو داشته و ۱۷/۸ درصد از بيماران دارای مزایاي دراز مدت در قسمت درمان شده بودند. در يك کارآزمایي باليني تصادفي، دوسوكور، کنترل شده با دارونما، ۴۷ نفر از بيماران تحت درمان با کف کلوبتاژول پروپيونات ۵/۰ درصد، دارای بيش از ۲۵ درصد رشد مو بودند و ۲۵ درصد از آن‌ها دارای رشد مو بيش از ۵۰ درصد بودند. در اين مطالعه هیچ تغييری در ميزان کورتيزول و هورمون آدرنوکورتيکوتروبيك طی اين کارآزمایي باليني مشاهده نگردید. از سوي ديگر، يك کارآزمایي باليني تصادفي، دوسوكور، کنترل شده با دارونما، با استفاده از کرم دزوکسى متازون ۲/۲۵ درصد، نشان داد که ميزان رشد كامل در گروه فعال و شاهد به ترتيب ۵۷/۶ و ۳۹/۲ درصد بود. در مقایسه با دارونما، اين نتایج از لحاظ آماری

■ درمان آلوبسی آره آتا (ادامه)

□ کورتيکواستروبيدهای داخل ضایعه‌اي

برای بيماران بالغ با دخالت محدود، کورتيکواستروبيد داخل ضایعه‌اي (تريجيحا تريامسينولون استونايد) به عنوان خط اول درمان در نظر گرفته می‌شود. تزريريق تريامسينولون استونايد به صورت عمقي در پوست يا در صفحه زير پوستي با استفاده از يك سوزن به طول ۱/۳ سانتي متر و ۳۰ gauge انجام می‌گيرد: ۱/۰ ميليلتر هر ۴ تا ۶ هفته در فواصل ۵/۰ تا يك سانتي متری تزريريق می‌شود. غلظت‌های مختلف (۲/۵-۱۰ ميليلتر) استفاده می‌گردد، اما غلظت مطلوب استفاده شده برای پوست سر و صورت به ترتيب ۵ و ۲/۵ ميليلتر مصرفی پيشنهاد شده در هر جلسه ۲۰ ميليلتر مصروفی پيشنهاد شده در هر جلسه ۲۰ ميليلتر تريامسينولون استونايد می‌باشد. کرم بی‌حسی موضعی می‌تواند قبل از درمان به منظور کاهش درد، به ویژه در درمان بيماران جوان‌تر، استفاده شود. در صورت عدم مشاهده بهبودی، درمان باید بعد از ۶ ماه متوقف گردد. عوارض جانبی شامل آتروفی گذرا و تلازثكتازی است که می‌تواند با استفاده از غلظت‌ها و حجم‌های کوچک‌تر، کاهش تعداد

معنی دار نبود.

عوارض جانبی شامل فولیکولیت (بیشتر با فرمولاسیون کف)، بهندرت آتروفی پوست و تلائزکتازی می‌باشند. میزان عود از ۳۷ تا ۶۳ درصد پس از درمان موضعی کورتیکواسترویید می‌باشد، البته با ادامه درمان این میزان تغییر پیدا کرده است (۱۱۱، ۱۱۲).

□ ماینوکسیدیل

مکانیسم اثر ماینوکسیدیل در رشد مو به طور کامل مشخص نیست. مکانیسم‌های پیشنهادی عبارتند از: واژودیلاتاسیون (۱۱۳)، آثیوژنز (۱۱۴)، افزایش تکثیر سلولی (۱۱۵، ۱۱۶) و باز شدن کanal پتاسیم (۱۱۷، ۱۱۸). در کارآزمایی دوسوکور، کنترل شده با دارونما روی AA گستردگ، ۳ درصد ماینوکسیدیل تحت پوشش با واژلین، باعث افزایش رشد مو در ۶۳/۶ درصد، در مقایسه با ۳۵/۷ درصد در گروه دارونما، بود. فقط ۲۷/۳ درصد از بیماران مصرف کننده ماینوکسیدیل، رشد موی مناسب داشتند. اثربخشی مقدار مصرف و پاسخ در مطالعه‌ای که با ماینوکسیدیل موضعی ۱ و ۵ درصد را در درمان بیماران مبتلا به AA گستردگ مقایسه کرده، بیان شده است. میزان پاسخ‌دهی به ترتیب ۳۸ و ۸۱ درصد با ماینوکسیدیل موضعی ۱ و ۵ درصد بود. محلول ماینوکسیدیل موضعی ۵ درصد دو بار در روز به عنوان درمان کمکی با داروهای متداول AA (با کورتیکواستروییدهای موضعی یا داخل ضایعه‌ای) به کار می‌رود. درماتیت تماسی و هیپرتریکوز شایع‌ترین عوارض جانبی هستند. درماتیت تماسی می‌تواند با استفاده از کف ماینوکسیدیل که پروپیلن گلیکول ندارد، به

حداقل برسد.

□ آنترالن

در موش‌ها نشان داده‌اند که آنترالن باعث کاهش تTNF- α و TNF- β در ناحیه تحت درمان، در مقایسه با سایت‌های درمان شده با حامل دارو می‌شود (۱۱۹). مکانیسم عمل آنترالین در درمان AA مشخص نیست.

گزارش‌های موردي اندکی در زمینه اثربخشی آنترالن در درمان AA وجود دارند. میزان پاسخ آن در بیماران مبتلا به AA، ۷۵ درصد و در بیماران مبتلا به AT، ۲۵ درصد گزارش شده است. کرم آنترالن ۰/۰ تا ۱ درصد برای درمان ۶۸ بیمار مبتلا به AA شدید استفاده گردید و پاسخ مناسب در ۲۵ درصد بیماران مشاهده شد.

کرم آنترالن ۱ درصد را می‌توان به عنوان درمان کوتاه‌مدت استفاده کرد. آنترالن، برای مؤثر بودن، یک واکنش خفیف محرک ایجاد می‌کند. عوارض لتفادنوفاتی منطقه‌ای، رنگی شدن پوست، لباس و موی عادی است. بیمار باید از تماس چشم با این ماده شیمیایی جلوگیری کند و مناطق درمان شده باید از نور خورشید محافظت گردد.

□ ایمونوتراپی موضعی

مکانیسم عملکردهای حساس‌کننده‌های موضعی به خوبی مشخص نیست. نظریه‌های گوناگونی از جمله رقبه‌های آنتی‌ژنیک، مرگ سلولی لنفوسيت‌های پیش فولیکولی (perifollicular)، تغییر در نسبت لنفوسيت CD4 / CD8 و ترشح ایترنلوكین ۱۰ پس از کاربرد ديفنيل‌سيكلوپروپنون (DPCP) پیشنهاد شده است.



(bullous) یکی از عوارض جانبی ناخواسته حساس‌کننده‌های موضعی است. اگر این واکنش ایجاد شود، بیمار باید حساس‌کننده را بشوید و در ناحیه آسیب دیده کورتیکواسترویید موضعی مصرف کند. سایر عوارض جانبی شامل لنفادنوپاتی گردن رحم و گیجگاهی، ادم صورت و فرق سر، کهیرتماسی، عالیم شبه آنفلوانزا، واکنش‌های اریتم شبه مولتی فرم و اختلال‌های رنگدانه (هیپرپیگماتاسیون، هیپوپیگماتاسیون، تغییر رنگ پوست و حتی ویتیلیگو) می‌باشند.

بسیاری از بیماری‌های پوستی شامل فرآیندهایی هستند که توسط سیستم ایمنی میانجی‌گری می‌شوند. به همین ترتیب، بسیاری از درمان‌ها در این بیماری‌ها، سرکوبگر یا تعديل‌کننده سیستم ایمنی می‌باشند. حساس‌کننده‌های موضعی که به عنوان هاپتن (hapten) برای درماتیت تماسی آرژیک عمل می‌کنند، واکنش حساسیت نوع تأخیری به وجود می‌آورند و در درمان بسیاری از بیماری‌های درماتولوژیک، از جمله AA بسیار مفید هستند. حساس‌کننده موضعی ایده آل دارای ویژگی‌های زیر است:

الف - بی خطر می‌باشد.

ب - در محیط طبیعی وجود ندارد.

ج - دارای پتانسیل کمی برای ایجاد حساسیت به مواد دیگر است.

اولین حساس‌کننده موضعی، تریس اتیلن ایمینو بنزوکینون (ترنیمون) [tris-ethylenimino benzoquinone] بود که برای درمان کارسینوم سلول پایه و اسکواموس استفاده گردید (۱) که به

دی‌نیتروکلوروبنزن اولین حساس‌کننده موضعی بود که از سال ۱۹۷۶ در درمان AA گسترده استفاده شده اما مصرف آن ادامه پیدا نکرد، زیرا در آزمون ایمز (Ames) نشان داده شد که جهش‌زا است. دی‌بوتیل‌استر اسکواریک اسید (SADBE) و DPCP (DPCP) بر SADBE ارجح می‌باشد، زیرا ارزان‌تر است و در استون نیز پایدارتر می‌باشد. اگرچه هیچ کارآزمایی تصادفی کنترل نشده اثربخشی ایمونوتراپی موضعی را در AA ارزیابی نکرده است، مطالعه‌های مشاهده‌ای از روش نیمه - سر (half-head) برای کنترل رشد خود به خودی موی سر استفاده کرده‌اند. یک مرور مفهومی از مطالعه‌های ایمونوتراپی موضعی منتشر شده (۱۳، ۱۷، ۱/۴ DPCP) اختلاف کمی بین این دو دارو نشان داد. میزان موفقیت DPCP و SADBE در حدود ۸۷ تا ۹۰ درصد با طیف گستردگی از ۶۲/۶ تا ۱۷/۴ درصد می‌باشد. بزرگ‌ترین سری گزارش شده از درمان با DPCP نشان داد که در ۱۷/۴ درصد بیماران مبتلا به AT/U میزان رشد مجدد و مناسب مو مشاهده گردیده است. یک تأخیر ۳ ماهه از هنگام شروع درمان تا ایجاد رشد قابل توجه مو در اولین پاسخ‌دهنده‌گان وجود دارد. پس از دست‌یابی به رشد قابل توجه مو، در ۶۲/۶ درصد بیماران با میانگین زمان ۲/۵ سال، عود مشاهده می‌گردد. اگرچه ایمونوتراپی به طور عمده برای بزرگسالان مورد استفاده قرار گرفته، گزارش‌هایی از کاربرد موفقیت‌آمیز آن در جمعیت اطفال وجود دارد. واکنش وزیکولی (vesicular) یا تاولی

سنتز شد و از آن زمان در درمان بیماری‌های پوستی میانجی‌گری شده با سیستم ایمنی مورد استفاده قرار گرفته است. به نظر می‌رسد حساسیت متقابل با مواد شیمیایی دیگر، به جز آلفا، آلفا (۱) - دی‌برومودی‌بنزیل‌کتون (Difenil-Siklopropenon) وجود ندارد. دیفنیل‌سیکلوپروپنون در آزمایش Ames با غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ کیلوگرم در میلی‌لیتر جهش‌زا نیست. با این حال، آلفا، آلفا (۱) - دی‌برومودی‌بنزیل‌کتون، به صورت *in vitro* DPCP را بوده و یک آلاینده بالقوه در می‌باشد.

نشان داده نشده که دیفنیل‌سیکلوپروپنون تراوتوزنیک باشد. با این وجود، هنوز توصیه می‌شود که زنان باردار از تماس با آن خودداری کنند. گزارش کلینیک مولی دانشگاه بریتیش کلمبیا نشان داد ۶ زن که در دوران بارداری تحت درمان با DPCP قرار گرفته بودند، تمام کودکانشان به طور طبیعی متولد شدند. مطالعه‌های اخیر به وضوح نشان داده‌اند که DPCP توانایی القای مولکول‌های تنظیم‌کننده ایمنی را در پوست سالم، بهویژه IDO، CTLA4 و Foxp3 را که به عنوان عوامل مهم در پاتوژن AA شناسایی شده‌اند، دارد. همان‌گونه که قبلاً ذکر گردید DPCP بر SADBE ترجیح داده می‌شود. میزان موفقیت DPCP در مقاله‌ها بسیار متغیر است و بین ۴ تا ۸۵ درصد در شرایط رشد قابل قبول می‌باشد (۱۲۶، ۱۲۷).

□ دی‌بوتیل‌استر اسکواریک اسید (SADBE)

در ابتدا دی‌بوتیل‌استر اسکواریک اسید به عنوان یک آلرژن تماسی بوده و در سال ۱۹۷۹ برای

دلیل خواصی جهش‌زا بی آن، از رده خارج شد. سم پیچک قبل از درمان AA به کار می‌رفت، اما حساس‌کننده ایده‌آل موضعی نبود، زیرا معمولاً در ایالات متحده یافت می‌شود و دارای واکنش متقابل با بلوط سمی و سماق است. نیکل و فرمالین نیز در گذشته برای AA مورد استفاده قرار می‌گرفت اما حساس‌کننده‌های ایده‌آل نیز نیستند، زیرا آنتی‌زن‌ها قابل اتکا سیستمیک نمی‌باشند و معمولاً در محیط نیز یافت می‌شوند.

به طور کلی، دو گزینه اصلی مدیریت برای AA وجود دارد: سرکوب ایمنی و انحراف ایمنی. سرکوب ایمنی معمولاً استراتژی انتخابی در بیماران مبتلا به آسیب حاد و به سرعت پیش‌رونده است، در حالی که انحراف از ایمنی با حساس‌کننده‌های موضعی در بیماران مبتلا به عود مجدد بیماری AA مورد توجه قرار می‌گیرد. دو داروی اصلی حساس‌کننده موضعی در درمان AA، دی‌بوتیل‌استر اسکواریک اسید (SADBE) و دیفنیل‌سیکلوپروپنون (DPCP) می‌باشند. پس از بررسی جامع مطالعه‌های ایمونوتراپی موضعی نشان داده‌اند که دیفنیل‌سیکلوپروپنون و SADBE، نتایج اثربخش و میزان پاسخ قابل مقایسه‌ای دارند. با این حال، برخی دیفنیل‌سیکلوپروپنون را به عنوان مؤثرترین روش ایمونوتراپی ذکر می‌کنند و معمولاً به عنوان خط اول درمان جهت AT در نظر گرفته می‌شود (۱۲۰-۱۲۵).

□ دیفنیل‌سیکلوپروپنون (DPCP)

دیفنیل‌سیکلوپروپنون که به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته، یکی از رایج‌ترین حساس‌کننده‌های موضعی است. این دارو اولین بار در سال ۱۹۵۹



کموکین‌های مختلف از جمله CTACK / CCL27 رخ می‌دهد که یک لیگاند شیمیایی محدود کننده پوست است که به گیرنده CCR10 کموکین در کراتینوسیت‌های پایه اتصال می‌باید. سپس، سلول T تحت تأثیر قرار گرفته و پس از تماس با پیتیدهای تعديل شده توسط هاپتن روی مولکول کمپلکس سازگاری نسجی عمدۀ باعث ایجاد سیتولیز می‌شود. این امر سبب آسیب رساندن به بافت، ادم بین سلولی داخل اپیدرم (spongiosis) و در نتیجه، رسیدن به یافته‌های فیزیکی درماتیت می‌شود.

دیفنیل‌سیکلوبروپون به عنوان یک درمان میانجی کننده سیستم ایمنی بدن و حساس‌کننده موضعی خط اول درمان برای برخی اختلال‌ها از جمله AA پذیرفته شده است، اگر چه اثرهای مولکولی آن در پوست هنوز کاملاً مشخص نیست. نظریه‌های متعددی برای مکانیسم DPCP در درمان AA مطرح شده‌اند که همه آن‌ها لنفوسيت T را به عنوان مهم‌ترین بازيگر در گسترش ريزش مو و به نوبه خود مکانیسم عمل DPCP بیان می‌کنند. اگر چه مطالعه‌های اندکی به طور خاص به تغیيرات ایمنی ناشی از پوست سر که با رشد مجدد مو همراه هستند، پرداخته‌اند. اثرهای شناسایی شده کنونی DPCP شامل کاهش نسبت CD4+ به CD8+ سلول‌های T و تغیيرات در ويژگی‌های سیتوکین پوست سر درمان شده است. به طور خاص، پرایس (Price) فرض کرد که ترشح ایترولوکین ۱۰ از کراتینوسیت‌های پایه یا سلول‌های T پس از مصرف DPCP منجر به اثرات مهاری بر لنفوسيت T می‌شود.

مطالعه گولاتی (Gulati) و همکاران به عنوان

درمان AA و حتی سلطان‌های پوست مورد استفاده قرار گرفته است. اگر چه برخی مقاله‌ها SADBE را به عنوان یک گزینه درمان مناسب برای AA- چه به صورت تنها و چه در ترکیب با سایر داروها - می‌دانند، قوی‌ترین شواهد برای استفاده از آن، به عنوان درمان ترکیبی با سایر داروها در AA بیان شده‌اند.

دی بوتیل استکواریک اسید نیز آرژنیک می‌باشد و در محیط زیست وجود ندارد. میزان موقعيت SADBE بین ۵۰ تا ۶۰ درصد با توجه به رشد دوباره و مناسب مو است (۱۲۸).

□ مکانیسم عمل حساس‌کننده‌های موضعی

حساس‌کننده‌های موضعی به عنوان هاپتن عمل می‌کنند تا واکنش حساسیت تأخیری (نوع IV) را با اتصال به یک پروتئین درونی به منظور ایجاد یک آنتی‌زن کامل، آغاز نمایند. این واکنش به صورت بالینی به عنوان درماتیت تماشی آرژنیک تظاهر می‌باید. سپس، کمپلکس هاپتن - پیتید توسط سلول‌های لانگرهانس در اپیدرم یا سلول‌های دندریتیک در درم استفاده می‌شود. سلول تحريك‌کننده آنتی‌زن به هنگام حرکت به گره‌های لنفاوی زیر پوست، بالغ می‌شود و از طریق شناسایی آنتی‌زن، یک گیرنده آنتی‌زن خاص سلول T را فعال می‌کند. سلول T فعال شده تکثیر پیدا می‌کند و مولکول‌های جدیدی از جمله آنتی‌زن وابسته به لنفوسيت پوستی (CLA) را بیان می‌کند. این مولکول به E-selectin، یک لیگاند اندوتیال که طی جریان التهاب پوستی در عروق کوچک تنظیم می‌شود، متصل می‌گردد. دیاپدز (Diapedesis) پس از آن از طریق بیان



می‌کنند، روش می‌سازد که اثرهای درمانی DPCP ناشی از اثرهای تحریک‌کننده ایمونوتراپی نیست، بلکه در عوض، پاسخ آرژیک است. مطالعه‌هایی که فقط تحریک‌کننده‌ها را برای درمان به کار برده‌اند، هیچ‌گونه رشد مجدد مو را نشان نمی‌دهند، در حالی که مطالعه‌هایی که رشد مجدد مو پس از DPCP را نشان می‌دهند، واکنش آرژیک را به عنوان یک ضرورت برای رشد دوباره شناسایی کرده‌اند (۱۳۲-۱۲۹).

■ درمان موضعی با داروهای ترکیبی

□ آنترالان (دیترانول یا سیگنولین) (۱۳۵-۱۳۳) ۸ دای‌هیدروکسی - ۹ - آنترون از ۱۸۷۶ در درمان بیماری‌های پوستی از جمله «پسوریازیس» مصرف می‌شود.

آنترالان در طب، عمدتاً به صورت پماد جلدی ۲/۵ تا ۱ درصد مصرف می‌شود.

سیگنولین پودری خردلی و قابل اکسید شدن می‌باشد، این پودر بسیار تحریک‌کننده، به خصوص تحریک سیستم تفسی و مخاط، است و تمام مراحل ساخت باید در زیر هود انجام گیرد.

معمولًاً در فرمولاسیون ترکیبی سیگنولین، سالیسیلیک اسید نیز به مقدار کمی وجود دارد که به عنوان لایه بردار و افزاینده اثر و همین‌طور آنتی‌اکسیدان به ترکیب اضافه می‌گردد.

□ فرمولاسیون مورد استفاده روتین ۵/۰ درصد

Cignolin: 500 mg
Salicylic acid: 2500 mg
Vaselin: upto 100 gr

یکی از اولین تحقیقات انجام شده، به طور خاص ویژگی اثرهای مولکولی DPCP را در پوست سالم انسان و پاسخ‌های مولکولی مجزا را در فازهای پیک و تفکیکی نشان داد. یافته‌های DPCP این مطالعه بیانگر آن است که پاسخ به این مطالعه اولیه طی پاسخ پیک تقریباً به مدت ۳ روز به یک پاسخ ایمنی بیشتر تنظیم شده طی فاز تفکیکی در ۱۴ روز، با کاهش بیان سیتوکین‌های سلول‌های T، میزان بالاتر رونوشت وابسته به پاسخ ایمنی منفی و بیان ژن، منحصراً در فازهای تفکیکی که با توسعه سلول‌های T تنظیمی ارتباط یافته، بروز می‌یابند. نتایج حاکی از تأیید شواهد قبلی است که تنظیم ایمنی منفی نقش مهمی در اثربخشی آن دارد. داده‌ها هم‌چنین از نقش‌های جدید کشف شده برای مولکول‌های تنظیمی دیگر حمایت می‌کنند، که قبل از این‌گزارش نشده است، هر چند هرگونه ارتباط بالقوه با درمان AA به اثبات نرسیده است.

به طور کلی، اجماع بر اساس تعديل ایمنی موضعی به عنوان محتمل ترین روش اثر درمانی با استفاده از دو مکانیسم می‌باشد:

۱ - رقابت آنتی‌رژنیک با آنتی‌ژن سببی که هنوز تعیین نشده، فراهم آوردن یک هدف ایمنی جایگزین

۲ - تغییر در ویژگی‌های سیتوکین پس از تحریک ایمنی طولانی مدت، که لنفوسیت‌های T تنظیمی را افزایش می‌دهد تا واکنش ایمنی فولیکولی را کاهش دهد.

مقایسه حساس‌کننده‌های موضعی با عواملی که تنها به عنوان تحریک‌کننده‌ها نظریه‌نویین عمل

■ دیفن سیپرون (۱۳۶، ۱۳۷)

دیفن سیپرون (diphenylcyclopropane) که با نام تجاری دیفن سیپرون (diphenon) و به اختصار DPCP (cyprone) می‌شود. اولین ماده‌ای که به عنوان آرژن جهت درمان آلوپسی مصرف شد، ترکیب دی‌نیتروکلربنزن بود اما از آنجایی که این ماده یک موتاژن قوی بود مصرف آن منسخ شد و دیفن سیپرون که قادر اثراهای موتاژنیک است، به این منظور استفاده گردید، دیفن سیپرون یک آرژن تماсی قوی می‌باشد که امروزه به عنوان داروی ایمونوتراپوتیک با غلظت‌های مشخص در درمان آلوپسی آره آتا (Alopecia areata) مصرف می‌شود.

دیفن سیپرون پودری کریستالی سفید مایل به صورتی و حلال آن استون است.

□ فرمولاسیون مورد استفاده روتین

DPCP: 2 mg

Aceton: upto 100 cc

□ طرز ساخت

این پودر با استون به غلظت ۲ درصد تهیه می‌شود و غلظت‌های پایین‌تر از طریق روش Se-55 Dilution یعنی ریقیق کردن محلول اولیه به مرور توسط حلال تهیه می‌گردد و محلول دارو در ظروف شیشه‌ای ۱۰ سی سی با در محکم و ترجیحاً تیره در یخچال نگهداری می‌شود.

□ طرز استفاده

قانون کلی در روش «دیفن سیپرون درمانی» آلوپسی آره آتا بدين صورت است که سر بیمار مبتلا به دو نیمه تقسیم می‌شود که در یک نیمه فرآورده دیفن سیپرون به صورت موضعی مالیده می‌شود و

□ طرز ساخت

پودر سیگنولین را فاین و سپس توسط مقدار کمی روغن بادام لویگه کرده و پودر سالیسیلیک اسید فاین و لویگه شده را نیز به آن اضافه می‌کنیم و سپس به مرور واژلین را اضافه می‌کنیم و هم می‌زنیم تا به صد گرم برسد.

□ طرز استفاده

ابتدا به مدت ۵ دقیقه دارو به صورت موضعی و در منطقه مورد نظر قرار می‌گیرد و پاسخ سیستم ایمنی بررسی می‌شود و سپس با آب ولرم و صابون شسته می‌شود.

در صورت ندیدن پاسخ سیستم ایمنی مدت زمان مصرف را به مرور بالا می‌برند، هر شب ۵ دقیقه تا پاسخ سیستم ایمنی را ببینند، مثلاً روز اول ۵ دقیقه بدون پاسخ، روز دوم ۱۰ دقیقه بدون پاسخ، روز چهارم ۲۰ دقیقه سوم ۱۵ دقیقه بدون پاسخ و روز هفتم ۱۵ دقیقه با پاسخ، حال با دیده شدن واکنش سیستم ایمنی در آن مدت زمان نهایی مورد اثر هر هفته یک بار به صورت موضعی استفاده می‌شود (در این مثال هفته‌ای یک بار ۲۰ دقیقه).

این زمان ماکریزم تا نیم ساعت و گاهی تا یک ساعت افزایش می‌باید.

□ پاسخ سیستم ایمنی

به صورت قرمزی و سوزش و خارش می‌باشد و حتی گاهی اوقات تاول.

□ نکته

با توجه به اکسید شدن سیگنولین دارو در یخچال و دور از نور نگهداری می‌شود و در صورت تغییر رنگ به رنگ قهوه‌ای و تیره‌تر استفاده نشود.

دارو با دستکش استفاده می‌گردد.



نیمه دیگر به عنوان بخش کنترل در نظر گرفته می‌شود و هیچ‌گونه درمانی روی این بخش صورت نمی‌گیرد و بدین ترتیب اثربخشی فرآورده توسط پزشک کنترل می‌شود.

در ابتدا درمان با غلظت ۲ درصد در تابعیه کوچکی جهت مشاهده اثرهای آرژیک (نظیر قرمزی، خارش، تاول و پوسته پوسته شدن) شروع می‌شود، در صورت دیدن واکنش و بسته به شدت واکنش‌های آرژیک غلظت مؤثر جهت درمان توسط پزشک انتخاب می‌شود. شدت این عالیم، به واکنش سیستم ایمنی بدن بیمار بستگی دارد. شکل مرسوم درمان به این صورت است که پس از ۲ هفته از انجام آزمایش‌های اولیه لازم روی سریبمار، درمان معمولاً با غلظت ۰/۰۰۱٪ درصد و گاهی حتی کمتر شروع می‌شود و بسته به واکنش‌های اگزما تیک مشاهده شده می‌توان مقدار مصرف دارو را فزایش داد. درمان به صورت ۱ بار در هفته به صورت موضعی روی یک نیمه سر انجام می‌گیرد و ۴۸ ساعت پس از مصرف دارو موضع شستشو داده شود و طی این مدت برای کاهش نیافتن اثربخشی بهتر است موضع در معرض نور و رطوبت قرار نگیرد.

اثرهای درمانی این دارو پس از ۸ الی ۱۲ هفته از شروع درمان مشاهده می‌شود، در نمونه‌های موفق موها و لوسر (موهایی که سطح بدن بالغین را می‌پوشانند) ظاهر می‌شود و حدود ۸-۱۲ هفته ضخیم می‌شوند و بعد ۴-۱۷ ماه تیره می‌شوند، اگر پس از ۲۰-۳۰ هفته پاسخی دیده نشد، پزشکان درمان را بی‌نتیجه اعلام می‌کنند و اگر رویش کامل موها ۳ ماه باقی ماند، به تدریج فواصل درمان را بیشتر کرده تا ۹ ماه پس از آن به تدریج

قطع می‌شود و درمان نگهدارنده حداکثر تا ۳ سال می‌تواند ادامه یابد.

□ پاسخ سیستم ایمنی

به صورت قرمزی، سوزش و خارش، پوسته پوسته شدن و حتی گاهی اوقات تاول می‌باشد.

■ نکته

با توجه به بخار شدن سریع استون و تغییر درصد فرآورده، دارو در یخچال و دور از نور نگهداری می‌شود.

تهیه دارو با توجه به این که آرژن بسیار قوی و آسیب رساننده به دستگاه تنفسی و مخاط و .. می‌باشد حتماً در شرایط ویژه و زیر هود صورت می‌گیرد. محلول در بطری شیشه‌ای قهوه‌ای رنگ دور از نور خورشید نگهداری می‌شود.

دارو با دستکش استفاده می‌گردد.

■ ماینوکسیدیل (۱۳۸، ۱۳۹)

مکانیسم اثربخشی ماینوکسیدیل کاملاً معلوم نیست.

به طور کلی، ماینوکسیدیل یک گشادکننده عروق محیطی با اثر مستقیم است که مقاومت عروق محیطی را کاهش می‌دهد و سبب افت فشارخون می‌شود. در مصرف موضعی باعث تحریک مستقیم اپیتیلیوم‌فولیکول مو و افزایش دوره فاز رشد فعال مو (دوره آنانژن) و باعث بزرگ شدن موها نازک شده (موها مینیاتوریزه شده) می‌شود، یعنی موها بلندتر و کلفت‌تر می‌شوند.

در حال حاضر برای افزایش اثربخشی محلول‌های ماینوکسیدیل ممکن است مواد مؤثره دیگری نیز به آن اضافه کننده، این مواد به‌هرحال در فاز آبی یا الکلی

بیما توپروس

اولین بار استفاده کنندگان قطره چشمی لاتانوپروس اثر بلند و پر رنگ شدن مژه‌ها را به عنوان عوارض جانبی گزارش کردند. بعد از متوجه شدند مشتقات پروستاگلاندین‌ها موهای جدید را به سمت فاز رشد می‌برد. فرآورده‌های حاوی پروستاگلاندین می‌توانند به عنوان درمان جدید در بهبود وضعیت موهای کرکی و در نتیجه، بهبود ریزش مو به حساب آیند.

فرمولاسیون مورد استفاده

محلول ۲ تا ۵ درصد (۵ درصد برای خانم‌ها توصیه نمی‌گردد).

Minoxidil: 2-5 g

Propylene Glycol: 5-10 cc

Ethanol 70 °: upto 100 cc

طرز ساخت

پودر سفید رنگ کریستالی ماینوكسیدیل را در مقدار محاسبه شده الكل مطلق روی استیرر می‌گذاریم تا کاملاً حل شود، پروپیلن گلایکول را نیز اضافه می‌کنیم که نقش کمک حلال دارد و معمولاً ۵ الی ۱۰ درصد در محلول‌های موضعی به عنوان پلاستی سایزر باعث افزایش ماندگاری و چسبندگی محلول روی پوست می‌گردد (با توجه به این که بخش اعظم محلول‌ها آب و الكل بوده و سریع تبخیر شده و با اشک و عرق پاک می‌شوند). ایزوپروپیل الكل را نیز تا حدکثر نصف مقدار اتانول برای افزایش حلایق و اثربخشی می‌توان به عنوان کمک حلال، مخصوصاً در محلول‌های با درصد بالای ماینوكسیدیل، در نظر گرفت.

بعد از حل شدن حداکثری ماینوكسیدیل در

محلول وارد می‌شوند که ممکن است بیشتر در ریزش موی ناشی از دلایل دیگر مؤثر باشند ولی اگر در مکانیسم اثر آن‌ها دقت شود، مشخص می‌گردد که آیا در ریزش موی سکه‌ای مؤثر خواهد بود یا نه؟ مواد مؤثره دیگر عبارتند از:

□ ترتیبوین

باعث لایه‌برداری، نازک شدن سطح پوست و افزایش جذب پوستی دارو و تأثیر بیشتر آن می‌گردد.

□ کافئین

مانع تشکیل دی‌هیدروتستوسترون و آنزیم فسفودیاستراز و افزایش خون‌رسانی می‌شود.

□ پروژسترون

پروژسترون یکی از هورمون‌های زنانه است که اشکال موضعی آن در درمان ریزش مو با الگوی مردانه به کار می‌رود. این دارو به شکل آماده در بازار وجود ندارد و باید با نسخه پزشک و توسط داروساز تهیه شود. تنها روی ریزش موهای هورمونی و ارثی مؤثر است و مصرف آن باید مانند ماینوكسیدیل ادامه یابد و با قطع دارو اثر آن از بین می‌رود.

□ کتونازول

دارای اثر ضد قارچی و آنتی‌اندروژنی با مهارکننده آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز می‌باشد.

□ آزالیک اسید

مانع تشکیل دی‌هیدروتستوسترون می‌گردد.

□ کورتیکواستروپییدها

رفع التهاب‌ها و اگرما و خارش پوست سر ناشی از مواد دارویی موجود در محلول و افزایش تحمل و رضایت بیمار از مصرف داروهایی مثل دیفن‌سیپرون و سیگنولین می‌گردد.

□ پروستاگلاندین‌ها مثل لاتانوپروس

تصادفی کتترل شده با دارونما در مورد پردنیزولون خوارکی منتشر شد. چهل و سه بیمار مبتلا به AA گستردۀ به طور تصادفی برای دریافت پردنیزولون ۲۰۰ میلی‌گرم در هفته یا دارونما انتخاب شدند. دوره درمان ۳ ماه و به دنبال آن ۳ ماه زمان مشاهده بود. افزایش قابل ملاحظه رشد مجدد مو در ۳۵ درصد بیماران گروه درمان، در مقایسه با هیچ یک از افراد گروه شاهد، دیده شد. میزان عود طی دوره مشاهده ۲۵ درصد بود. رشد مجدد مو به صورت قابل توجه در ۸۲ درصد بیماران مبتلا به AA گستردۀ طی درمان با پردنیزولون ۳۰۰ میلی‌گرم یک بار در ماه به مدت ۶-۳ ماه ملاحظه گردید. پاسخ ضعیف همراه با وجود سایر اختلال‌های خودایمنی، درگیری ناخن و شکل یونیورسالیس می‌باشد. در این گزارش، فقط ۱۵ درصد بیماران عوارض جانبی داشتند.

عوارض جانبی استروپیدهای سیستمیک عبارتند از: هیپرگلیسمی، پوکی استخوان، آب مروارید، سرکوب ایمنی، تعییرات خلقی، چاقی، دیسمونره، آکنه و سندروم کوشینگ. میزان عود بیماری گزارش شده ۱۰۰-۱۴ درصد است. اضافه کردن ماینوکسیدیل موضعی ۲ درصد سه بار در روز ممکن است عود پس از استروپیدی کاهش دهد. استروپیدهای سیستمیک مورد استفاده در AA، به دلیل عوارض جانبی و میزان عود بالا، کمتر مورد توجه هستند (۱۱۴۱، ۱۴۱).

■ سیکلوسپورین

سیکلوسپورین یک عامل سرکوبگر سیستم ایمنی است که مهارکننده فعالیت سلول T-helper می‌باشد و تولید گاما ایترفرون را

حلال، آب را به صورت داغ اضافه می‌کنیم تا باعث افزایش حلالیت ماینوکسیدیل گردد.

□ طرز استفاده
دو بار در روز برای حداقل شش ماه تا رشد مو مشاهده گردد ولی برای بقای رشد مو تداوم درمان ضروری است.

□ نکته
 محلول در ظروف رنگی و ترجیحاً شیشه‌ای ریخته می‌شود.
 محلول با درصد بالا در خانم‌ها توصیه نمی‌گردد چون عوارضی مانند هیرسوتیسم گزارش شده است.

■ فتوترابی

برای فتوترابی با پسورالن خوارکی یا موضعی همراه با نور ماورای بنفش (PUVA)، کارآزمایی‌های کتترل شده تصادفی وجود ندارند. دو مطالعه بزرگ گذشته‌نگر نشان داد که میزان پاسخ بیشتر از میزان بهبودی خودبه‌خودی نیست. شواهد ناکافی و همچنین خطر ابتلا به بدخیم‌های پوستی با AA آن را یک گزینه درمانی کمتر مطلوب می‌کند. تعداد اندکی سری‌های موردی نتایج موفقیت آمیز با لیزر اگرایمر ۳۰۸ نانومتری در درمان AA سکه‌ای را نشان داده‌اند (۱۳۹۰).

■ درمان‌های سیستمیک

□ کورتیکواستروپیدهای سیستمیک
کورتیکواستروپیدهای سیستمیک طی چند دهه در بیماران مبتلا به AA گستردۀ استفاده شده است. چند رژیم با میزان موفقیت‌های گوناگون به کار رفته است. در سال ۲۰۰۵، فقط یک مطالعه به صورت

(میانگین مقدار مصرف ۱۸/۹ میلی گرم در هفته اول) انجام گرفت، میزان پاسخ ۳۸ درصد بود (۱۴۴).

■ درمان‌های جدید

درمان مبتلایان به AA به طور عمده مبتنی بر تجربه است، زیرا کارآزمایی‌های بالینی به طور تصادفی و کنترل شده محدود هستند (۱۴۵). درمان بستگی به درگیری بیماری دارد و برخی از گرینه‌ها موضعی (۱۴۶)، داخل ضایعه‌ای (۱۴۷)، استروپیدهای سیستمیک (۱۴۸) و ایمونوتراپی موضعی یا تعدیل کننده‌های ایمنی سیستمیک هستند. هچ یک از این درمان‌ها علاج کننده نیستند و پاسخ آن‌ها بسیار متغیر می‌باشند.

□ ایترلوکین ۲ (IL-2)

مقدار افزایش یافته سلول‌های CD4+ و CD8+ در AA ناشی از اختلال عملکرد سلول‌های T تنظیمی می‌باشد (۴۹). ایترلوکین ۲ با مقادیر مصرف کم لنفوسيت‌های T تنظیمی را فعال می‌کند. یک مطالعه آینده‌نگر انجام شده روی پنج بیمار مبتلا به AU که به درمان‌های سیستمیک پاسخ ندادند، نشان داد که ۶ ماه پس از دریافت تزریق زیر جلدی ایترلوکین ۲ با مقدار مصرف کم، چهار بیمار بهبود یافته‌اند. عوارض جانبی خفیف تا متوسط بوده و شامل ضعف (asthenia)، درد مفصلی (arthralgia)، کهیز و واکنش‌های موضعی در محل تزریق است (۱۴۹).

■ مهارکننده‌های JAK

(Janus kinase inhibitors)

ایترلوکین ۱۵ (IL-15) یک سیتوکین التهابی در

مهار می‌کند. سیکلوسپورین به تنها‌یی یا همراه با استروپیدهای سیستمیک با نتایج متفاوت موردنی آزمایش قرار گرفت. میزان موفقیت آن از ۲۵ تا ۷۶/۷ درصد است. با این حال، به طور قابل توجهی در بیماران با پیوند عضو که در حال مصرف سیکلوسپورین بودند، گزارش شده است. یک تحقیق نشان داد که سطح گیرنده ایترلوکین-۲ قابل حل سرمی و میزان پایین ایترلوکین ۱۸ در حد پایه با پاسخ ضعیف به ترکیبی از سیکلوسپورین و متیل پردنیزولون همراه بود.

سیکلوسپورین یک گزینه ارجح در AA نیست، زیرا دارای عوارض جانبی و میزان عود بالایی می‌باشد. عوارض جانبی شامل نفوروتوکسیسیتی، سرکوب ایمنی، هیپرتانسیون و هیپرتریکوزیس موی بدن است. مطالعه‌های بیشتر در انسان برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی این فرمولاژیون خاص نیاز است (۱۴۳).

□ متوترکسات

متوترکسات (۱۵-۲۵ میلی گرم در هفته اول) به تنها‌یی یا همراه با ۲۰ میلی گرم پردنیزولون در روز اول، به ترتیب در ۵۷ و ۶۳ درصد بیماران، باعث رشد مجدد به طور کامل شده است. شروع رشد مجدد مو پس از یک تأخیر با متوسط ۳ ماه ذکر گردیده است. میزان عود ۸۰ درصد بود. ۲۱ درصد بیماران دچار عوارض جانبی از جمله افزایش موقت ترانس‌آمینازها، تهوع مقاوم و لنفوسيتوبنی شدند. با استفاده از همان رژیم‌های دارویی، رشد کامل مجدد مو در ۶۴ درصد از بیماران مبتلا به AU/A/T حاصل گردید. در یک مطالعه گذشته‌نگر که روی ۱۴ کودک مبتلا به AA شدید درمان شده با متوترکسات



■ پلاسمای غنی از پلاکت [Platelet-rich plasma:PRP]

یک مطالعه انجام شده توسط تربینک (Trink) و همکاران نشان داد که PRP به میزان قابل توجهی افزایش رشد مو در ۴۵ بیمار مبتلا به AA مزمن را، در مقایسه با تجویز تریامسینولون داخل ضایعه‌ای، افزایش داد، هرچند هر دو بهتر از گروه شاهد بودند (۱۴۵). PRP موجب رشد مجدد مو در درصد بیماران درمان شده است. محققان توانستند اثرهای رشد PRP را با اندازه‌گیری افزایش Ki-77، نشانگر تکثیر سلولی، نشان دهند. آن‌ها همچنین فرض کردند که مزایای PRP برای AA ممکن است به دلیل اثرهای خدالتهابی آن باشد.

■ نقش رژیم غذایی و تغذیه

نقش رژیم غذایی و تغذیه در بیماری‌های پوستی، یک بحث جدی و در حال تکامل است. یافته‌های این عرصه توصیه‌های جدید مبتنی بر شواهد جهت پیشگیری و درمان پسوریازیس، درماتیت آتوپیک، آکنه و سرطان پوست را عرضه می‌کنند و نیاز به تحقیقات در حال انجام را افزایش داده‌اند (۱۵۴، ۱۵۵). AA یک بیماری رایج میانجی‌گری شده با سیستم ایمنی است که با ریزش موی بدون زخم مشخص می‌شود. میزان بروز آن در طول عمر از ۱/۷ تا ۲/۱ درصد، با شیوع بیشتر در بیماران جوان (۴۰-۲۱ ساله) متغیر است، اما تفاوت معنی‌داری در میزان بروز آن بین مردان و زنان وجود ندارد (۱۴۸). AA، مانند پسوریازیس و درماتیت آتوپیک، می‌تواند اثرهای عمیقی بر کیفیت زندگی بیماران داشته باشد (۱۴۹).

AA است. این ایترولوکین باعث بقای لنفوسيت‌های CD8+ از جمله سلول‌های خود واکنشی T حافظه می‌شود، تولید برخی از ایمونوگلوبولین‌ها را تسهیل می‌کند و نقش کلیدی در بقای سلول‌های قاتل طبیعی (natural killer) ایفا می‌نماید. دو مسیر علامت‌دهی درگیر در این عملکردها شامل JAK1 و JAK3 هستند. بنابراین، با تداخل در مسیرهای JAK اثرهای ایترولوکین ۱۵ در چند اختلال خودایمنی کاهش می‌یابد. مهارکننده‌های JAK، توفاسیتینیب (ruxolitinib) و روکسولیتینیب (tofacitinib) در پیشگیری و درمان AA در مدل موش، هر دو پس از مصرف خوراکی و موضعی، مؤثر بودند (۱۵۰).

توفاسیتینیب سیترات یک مهارکننده JAK1/3 می‌باشد که توسط FDA برای درمان آرتریت روماتوید و پسوریازیس تأیید شده است. در یک تحقیق نشان داده شده یک بیمار که به صورت هم‌زمان مبتلا به پسوریازیس مقاوم و AU بود، پس از ۸ ماه درمان با توفاسیتینیب، رشد کامل مجدد مو داشت (۱۵۱).

مهارکننده JAK 1/2، روکسولیتینیب، مورد تأیید FDA برای درمان میلوفیروزیس می‌باشد (۱۵۲). سه بیمار مبتلا به AA متوسط تا شدید، ۲۰ میلی‌گرم روکسولیتینیب به صورت خوراکی را دو بار در روز به مدت ۳-۵ ماه مصرف کردند و تقریباً تا به پایان رساندن دوره درمان، رشد موی کامل مشاهده گردید (۱۵۳). بیوپسی انجام شده ۱۲ هفت‌ه پس از درمان، کاهش نفوذ سلول‌های T پیش‌فولیکولی، کاهش بیان فولیکولی آنتی‌ژن کلاس I لکوسیت انسانی و کاهش التهاب پوست در مقایسه با میزان پایه نشان داده شد.

منابع

- 1.** Dainichi T. Kabashima K. Alopecia Areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? *J Dermatol Sci* 2017; 86: 3-12.
- 2.** Finner AM. Alopecia Areata: clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Ther* 2011; 24(3): 348-354.
- 3.** Inui S. Nakajima T. Nakagawa K. Itami S. Clinical significance of dermoscopy in alopecia Areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol* 2008; 47(7): 688-693.
- 4.** Safavi KH. Prevalence of alopecia Areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Dermatol* 1992; 128(5): 702.
- 5.** Safavi KH. Muller SA. Suman VJ. Moshell AN. Incidence of alopecia Areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; 70(7): 628-633.
- 6.** Delorenze LM. Gavazzone-Dias MFR. Teixeira MS. Aide MK. Concentric polycyclic regrowth pattern in alopecia Areata. *Int J Trichol* 2016; 8(1): 35-37.
- 7.** Elston DM. Clayton AS. Meffert JJ. Migratory poliosis: a form fruste of alopecia Areata? *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(6): 1076-1077.
- 8.** Kasumagic-Halilovic E. Prohic A. Nail changes in alopecia Areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(2): 240-241.
- 9.** Chu SY. Chen WC. Tseng MW. Comorbidity profiles among patients with alopecia Areata: the importance of onset age, a nationwide populationbased study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 949-956.
- 10.** Paus R. Bertolini M. The role of hair follicle immune privilege collapse in alopecia Areata: status and perspectives. *Investig Dermatol Symp Proc* 2013; 16(1): S25-S27.
- 11.** Serarslan G. Savas N. Yenin JZ. Is atopy and autoimmunity more prevalent in patients with alopecia Areata? A comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 720-723.
- 12.** Paus R. Ito N. Takigawa M. The hair follicle and immune privilege. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8(2): 188-194.
- 13.** Seyrafi H. Akhiani M. Abbasi H. Evaluation of the profile of alopecia Areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol* 2005; 5: 11.
- 14.** Herbst V. Zoller M. Kissling S. Diphenylecyclopropenone treatment of alopecia Areata induces apoptosis of perifollicular lymphocytes. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 537-542.
- 15.** Jackow C. Puffer N. Hordinsky M. Alopecia Areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J Am Acad Derm* 1998; 38: 418-425.
- 16.** Price VH. Colombe BWE. Heritable factors distinguish two types of alopecia Areata. *Dermatol Clin* 1996; 14(4): 679-689.
- 17.** Dressel D. Brutt CH. Manfras B. Alopecia Areata but not androgenetic alopecia is characterized by a restricted and oligoclonal T- cell receptor repertoire among infiltrating lymphocytes. *J Cutan Pathol* 1997; 24(3): 164-168.
- 18.** Cunliffe WJ. Hall R. Newell DJ. Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 1968; 80(3): 135-139.
- 19.** Cunliffe WJ. Hall R. Stevenson CJ. Alopecia Areata, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 1969; 81(12): 877-881.
- 20.** Puavilai S. Puavilai G. Charuvichitratana S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia Areata. *Int J Dermato* 1994; 133(9): 632-633.

در نگارش قسمت اول و دوم این مقاله، از ۱۵۵ منبع استفاده گردیده است، خوانندگانی که تمایل به دریافت فهرست منابع دارند، می‌توانند با دفتر نشریه تماس حاصل نمایند.