

Original Article

Efficiency of diphenylcyclopropenone and anthralin In patients with alopecia areata: a compration study

Hamideh Azimi Alamdari*, MohamadReza Ranjkesh, Ata Salehipour

Department of Dermatology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: azimi@tbzmed.ac.ir

Received: 15 March 2016 Accepted: 8 May 2016 First Published online: 5 February 2018

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 April-May;40(1):43-51

Abstract

Background: Alopecia areata is an autoimmune disease, as a non-scarring hair loss and is without clinical signs. Although spontaneous recovery occurs in many patients with alopecia areata, but a lot of patients suffer from chronic periods of the disease. And according to the related serious complications of corticosteroid treatment and high relapse rate, finding alternative effective treatment for these patients by dermatologists is still ongoing.

Methods: 50 patients with alopecia areata scalp during the last 3 months, who had no response to treatment with corticosteroids, were enrolled in two equal groups. One group received therapy with topical Diphenylcyclopropenone (DPCP) and the other group was treated with topical Anthralin. (IRCT: 201410113566N5).

Results: Patients in the two groups in terms of gender, age, extent and duration of the current period scalp disease were not significantly different. No significant difference was observed in treatment response between the two groups ($P=0.189$). Age, as the only prognostic factor in treatment DPCP was found ($P=0.047$) and any prognostic factor in Anthralin group not found. More complications was seen in Anthralin group compared to the DPCP group ($P=0.018$). The duration of treatment and relapse rate, there was no significant difference between the two treatment groups.

Conclusion: Even better effect using DHCP in alopecia areata, but no significant difference Anthralin. But according to fewer side effects in DPCP and better effect on younger ages, this drug can be used as alternative treatment for resistant alopecia areata of children.

Keywords: Diphenylcyclopropenone, Anthralin, Alopecia Areata

How to cite this article: Azimi Alamdari H, Ranjkesh M R, Salehipour A. [Efficiency of diphenylcyclopropenone and anthralin In patients with alopecia areata: a compration study]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 April-May;40(1): 43-51. Persian.

مقاله پژوهشی

مقایسه‌ی اثرات درمانی دی‌فنیل‌سیکلوپروپنون موضعی با آنترالین موضعی
در بیماری آلوپسی آر‌آتا پوست سرحمیده عظیمی علمداری^{*}، محمدرضا رنجکش، عطا صالحی‌پورگروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^{*} نویسنده مسؤول؛ ایمیل: azimi@tbzmed.ac.irدریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۲۵ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۱۹ انتشار برخط: ۱۳۹۶/۱۱/۱۶
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۷: ۴۰(۱): ۴۳-۵۱

چکیده

زمینه: آلوپسی آر‌آتا یک بیماری اتوایمیون است، بصورت ریزش موی غیراسکاری و بدون علایم کلینیکی می‌باشد. اگرچه بهبودی خودبخودی در بسیاری از بیماران مبتلا به آلوپسی آر‌آتا اتفاق می‌افتد، اما افراد زیادی از دوره‌های مزمن بیماری رنج می‌برند و با توجه به عوارض بالای درمان با کورتیکواستروئیدها و میزان عود بالا، هنوز یافتن درمان موثر جایگزین برای این افراد توسط درماتولوژیست‌ها ادامه دارد.

روش کار: ۵۰ نفر از بیماران مبتلا به آلوپسی آر‌آتا پوست سر که طی ۳ ماه گذشته به درمان با کورتیکواستروئید پاسخ نداده‌اند، به صورت دو گروه مساوی وارد مطالعه شدند. یک گروه تحت درمان دارویی با دی‌فنیل‌سیکلوپروپنون موضعی و گروه دیگر با آنترالین موضعی تحت درمان قرار گرفت. (IRCT:۲۰۱۴۱۰۱۱۳۵۶۶N۵)

یافته‌ها: افراد مورد مطالعه در دو گروه، از نظر جنسیت، میانگین سنی، وسعت درگیری اسکالپ و مدت زمان دوره کنونی بیماری با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند. از نظر پاسخ به درمان نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه درمانی مشاهده نگردید ($P=0/189$). سن بیماران بعنوان تنها فاکتور پروگنوستیک در درمان با DPCP یافت شد ($P=0/047$) و هیچ فاکتور پروگنوستیکی در درمان با آنترالین یافت نشد. در گروه درمانی با آنترالین عوارض بیشتری نسبت به گروه درمانی با DPCP دیده شد ($P=0/018$). از نظر طول مدت درمان و میزان عود بیماری نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه درمانی وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** استفاده از DPCP در آلوپسی آر‌آتا با وجود اثر بهتر، تفاوت معنی‌داری نسبت به آنترالین ندارد اما با توجه به عوارض کمتر در داروی DPCP و اثر بهتر در سنین پایین‌تر می‌توان این دارو را بعنوان جایگزینی مطمئن در درمان آلوپسی آر‌آتا مقاوم کودکان مورد استفاده قرار داد.

کلید واژه‌ها: دی‌فنیل‌سیکلوپروپنون، آنترالین، آلوپسی آر‌آتا

نحوه استناد به این مقاله: عظیمی علمداری ح، رنجکش م، صالحی‌پور ع. مقایسه‌ی اثرات درمانی دی‌فنیل‌سیکلوپروپنون موضعی با آنترالین موضعی در بیماری آلوپسی آر‌آتا پوست سر. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۷: ۴۰(۱): ۴۳-۵۱

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

آلپوسی آره‌آتا (AA) یک بیماری اتوایمیون با پایه‌ای ژنتیکی است، که بصورت ریزش موی غیراسکاری و بدون علائم بالینی ظاهر می‌یابد. زن و مرد بطور مساوی درگیر می‌شوند و در هر سنی اتفاق می‌افتد اما بیشترین شیوع آن بین ۵۹-۳۰ سال است (۱). شایع‌ترین محل درگیری پوست سر است اما هر قسمتی از بدن می‌تواند درگیر شود (۲).

بر اساس وسعت ریزش مو، آلپوسی آره‌آتا به سه گروه تقسیم می‌شود: ۱- آلپوسی آره‌آتا پچی: قسمتی از موی سر ریخته است. ۲- آلپوسی آره‌آتا توتالیس (AT): ۱۰۰٪ موهای سر ریخته است. ۳- آلپوسی آره‌آتا یونیورسالیس (AU): ۱۰۰٪ موهای سر و بدن ریخته است (۲). آلپوسی آره‌آتا پچی ۵٪ ممکن است به سمت AT/AU پیشرفت کند و شانس بهبودی کامل در AT/AU کمتر از ۱۰٪ است (۳).

اتیولوژی آن همچنان مبهم است. استعداد ژنتیکی، فاکتورهای محیطی و اتوایمیون نقش مهمی را در اتیوپاتوژنسیتهی آن بازی می‌کنند (۳). استرس، هورمون‌ها، رژیم غذایی، عوامل عفونی، واکسیناسیون‌ها و... بعنوان فاکتورهای شروع کننده (Trigger) در پاتوژنز آلپوسی آره‌آتا شناخته شده‌اند. پاتوفیزیولوژی آلپوسی آره‌آتا هنوز بخوبی شناخته نشده است اما معتقد هستند که سیتوکین‌های شبیه ایتترفون گاما، ایتترلکین‌ها و $TNF-\alpha$ نقش مهمی بازی می‌کنند (۴). شایع‌ترین بیماری‌های همراه این بیماری شامل آتوپیی و تیروئیدیت اتوایمیون می‌شوند (۳). سایر بیماری‌های همراه با آلپوسی آره‌آتا شامل ویتیلیگو، پسونریزیس، دیابت ملیتوس، سندرم داون، بیماری آدیسون، سندرم چندغده‌ای اتوایمیون آتوزومال مغلوب، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، بیماری سلپاک، کولیت اولسراتیو و مولتیپل اسکروزیس می‌باشند. این همراهی‌ها کمتر شایع هستند و بیشتر در همراهی با AT یا AU دیده می‌شوند (۵). درمان‌های مورد استفاده جهت آلپوسی آره‌آتا شامل کورتیکواستروئیدها (موضعی، داخل ضایعه و سیستمیک)، مینوکسیدیل، آنترالین، ایمونوتراپی موضعی (SADBE و DPCP)، فتوتراپی، آنالوگ‌های پروستاگلاندین، مهارکننده‌های کلسی‌نورین موضعی، سولفاسالازین، مزوتراپی و... می‌باشند (۳).

کورتیکواستروئیدها بخاطر عملکرد ضدالتهابی خود، اصلی‌ترین درمان برای آلپوسی آره‌آتا محسوب می‌شوند. کورتیکواستروئید داخل ضایعه برای آلپوسی آره‌آتا پچی بزرگسالان انتخابی است. عوارض آن شامل فولیکولیت، تلاتژکنازی، آتروفی، هیپوپیگمانتاسیون و... می‌باشند (۳).

آنترالین یک ماده تحریک کننده است که مکانیسم اثر آن ناشناخته است و بخاطر خصوصیات ایمونوساپرسیو و ضدالتهابی در آلپوسی آره‌آتا موثر است و عوارض آن شامل حساسیت تحریکی شدید، فولیکولیت، لنفادنوپاتی منطقه‌ای، رنگ گرفتن

پوست، لباس و مو... می‌باشد (۳).

ایمونوتراپی موضعی، القاء درمانیت آلرژیک تحریکی موضعی بوسیله مواد آلرژن قوی است که با خاصیت تنظیم ایمنی پوست (Immunomodulation)، در درمان آلپوسی آره‌آتا بکار می‌رود. دی‌نیتروکلروبنزن (DNCB) اولین ماده حساسیت‌زا بود که در درمان آلپوسی آره‌آتا استفاده شد و در حال حاضر به علت خاصیت موتاژنیک، کنار گذاشته شده است. اسکوآریک‌اسید دی‌بوتیل‌استر (SADBE) و دی‌فنیل‌سیکلوپروپونون (DPCP) دو ماده حساسیت‌زای دیگری هستند که در درمان آلپوسی آره‌آتا بکار می‌روند. DPCP بخاطر ارزان بودن و پایداری بیشتر در Acetone ترجیح داده می‌شود (۳). مکانیسم دقیق عملکرد DPCP نامشخص است اما احتمالاً با افزایش پاکسازی آنتی‌ژن‌های فولیکولار بوسیله استخدام TCell‌های جدید، رقابت آنتی‌ژنیک و تولید بیش از حد سیتوکین‌های التهابی بوسیله کراتینوسیت‌های فولیکولار در درمان آلپوسی آره‌آتا موثر است (۶). عوارض DPCP شامل آگزما، لنفادنوپاتی، کهیر، ویتیلیگو، درمانیت تماسی پیگمانته و بندرت اریتم مولتی‌فرم و آنژیوادم می‌شود (۳).

اگرچه بهبودی خودبخودی در قسمت زیادی از بیماران مبتلا به آلپوسی آره‌آتا اتفاق می‌افتد، اما افراد زیادی از دوره‌های مزمن بیماری رنج می‌برند و هنوز یافتن درمان موثر برای این افراد توسط درماتولوژیست‌ها ادامه دارد. استفاده از کورتیکواستروئیدها بیشترین تأثیر را بر روی بیماران آلپوسی آره‌آتا دارد اما با توجه به عوارض بالای درمان با کورتیکواستروئیدها بخصوص در موارد استفاده طولانی مدت یا سیستمیک و میزان عود بالا بعد قطع یا حتی با وجود ادامه درمان و نیاز به دوز نگهدارنده جهت جلوگیری از عود، یافتن روش‌های جایگزین دیگر ضرورت دارد. اکثر مطالعات قبلی انجام شده، گذشته‌نگر می‌باشند و تاکنون درمان تضمین شده‌ای برای درمان بلند مدت و کنترل عود بالای بیماری و موارد مقاوم به درمان با کورتیکواستروئیدها ارائه نشده است. در این مطالعه ما دو روش جایگزین موضعی را بررسی می‌کنیم تا میزان موفقیت، عارضه و عود دو داروی DPCP و آنترالین را که تاکنون با هم مقایسه نشده‌اند، با هم مقایسه و بهترین روش را با توجه به فاکتورهای پروگنوستیک مورد ارزیابی، انتخاب کنیم.

روش کار

این مطالعه از نوع مطالعات مداخله‌ای بوده و در کلینیک پوست بیمارستان سینا تبریز طی سالهای ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۴ بر روی ۵۰ بیمار آلپوسی آره‌آتا پوست سر مراجعه کننده به این مرکز، که طی ۳ ماه گذشته به درمان با کورتیکواستروئیدها پاسخ نداده بودند صورت پذیرفت که بصورت انتخاب تصادفی، برگزیده و به دو گروه ۲۵ نفره تقسیم شدند و یک گروه تحت درمان با

سن بالای ۲ سال.

معیارهای خروج از مطالعه مشتمل بر موارد ذیل بودند.

وجود بیماری‌های پوستی یا سیستمیک همراه دیگر؛

ایجاد درماتیت تماسی شدید یا کپیر شدید نسبت به

دی‌فنیل‌سیکلوپروپنون یا آنترالین؛

در یکماه گذشته تحت درمان دیگری قرار گرفته باشند؛

بیماران مبتلا به بدخیمی و دیسکرازی‌های خونی؛

زنان باردار و شیرده و

بیماران عقب مانده‌ی ذهنی و ناتوان جسمی.

کلیه اطلاعات بدست آمده از دو گروه در پایان دوره زمانی یاد

شده توسط نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری

قرار گرفت. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون χ^2 و

مقایسه متغیرهای کیفی-کمی از آزمون t test استفاده شد. سطح

معنی‌داری آزمون ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. در ضمن این پژوهش

به شماره ۲۰۱۴۱۰۱۱۳۵۶۶N۵ در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی

(IRCT) ثبت شده است.

یافته‌ها

در این مطالعه ۴۶ درصد مرد و ۵۴ درصد زن شرکت داشتند و

میانگین سنی بیماران $26/58 \pm 13/10$ سال، میانگین وسعت

درگیری اسکالپ بیماران $22/62 \pm 21/67$ درصد و مدت زمان

شروع دوره کنونی بیماری $7/65 \pm 6/12$ ماه بود و در ۸ بیمار (۱۶

درصد) درگیری ناخنی مشاهده گردید که همگی از نوع Pitting

بودند. سابقه فردی یا خانوادگی بیماری‌های همراه در ۱۶ نفر (۳۲

درصد) از بیماران مشاهده گردید (جدول ۱). با توجه به نتایج

بدست آمده، افراد مورد مطالعه در دو گروه، از نظر جنسیت،

میانگین سنی، وسعت درگیری اسکالپ و مدت زمان دوره کنونی

بیماری با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند. در مطالعه ما میزان

بهبودی در بین این دو گروه درمانی، تفاوت معنی‌داری با هم

نداشتند ($P=0/189$) (جدول ۲) و از ۲۶ نفری که پاسخ قابل قبولی

به درمان داشتند، ۱۵ نفر در گروه DPCP (۶۰ درصد) و ۱۱ نفر در

گروه آنترالین (۴۴ درصد) بودند، اما تفاوت معنی‌داری بین این دو

روش درمانی مشاهده نگردید ($P=0/258$). با توجه به نتایج بدست

آمده، تفاوت معنی‌داری بین ارتباط جنسیت، وسعت درگیری

اسکالپ، مدت زمان دوره کنونی بیماری، سابقه فردی یا خانوادگی

و درگیری ناخن با میزان بهبودی در گروه DPCP وجود ندارد اما

ارتباط معنی‌داری بین گروه‌های سنی و میزان بهبودی با DPCP

وجود دارد (جدول ۳). در مورد آنترالین نیز تفاوت معنی‌داری بین

ارتباط جنسیت، میانگین سنی، وسعت درگیری اسکالپ، مدت

زمان دوره کنونی بیماری، سابقه فردی یا خانوادگی و درگیری

ناخن با میزان بهبودی در این گروه وجود ندارد (جدول ۴).

دی‌فنیل‌سیکلوپروپنون موضعی و گروه دیگر تحت درمان با

آنترالین موضعی قرار گرفت و در نهایت از لحاظ میزان بهبودی،

طول مدت درمان، عوارض و میزان عود مقایسه شدند. بهبودی

بیماران بصورت رویش موهای جدید تعریف شده بود و پاسخ

درمانی بصورت کامل (بالای ۹۰٪ موی ترمینال)، متوسط (۹۰-۵۰٪

موی ترمینال)، کم (۵۰-۱۰٪ موی ترمینال) و بدون پاسخ

(کمتر از ۱۰٪ موی ترمینال) ارزیابی شد. عود بیماری بصورت

بازگشت بیش از ۲۵٪ ریزش مو در طی مدت زمان پیگیری

تعریف شده بود. گروه اول تحت درمان با دی‌فنیل‌سیکلوپروپنون

موضعی قرار گرفتند که ابتدا برای حساس کردن بیمار، محلول

دی‌فنیل‌سیکلوپروپنون با غلظت ۲٪ (حل شده در acetone) بر

روی پوست سر به ابعاد 2×2 سانتی متر مالیده شد و سپس بعد از

دو هفته در صورتی که تحریک و آگرمای شدید (واکنش وزیکولار

یا بولوس) ایجاد نکرده باشد، درمان با محلول

دی‌فنیل‌سیکلوپروپنون ۰/۰۱٪ را بر روی یک نیمه از سر (یک

نیمه از محل ریزش مو) شروع کردیم و در فواصل یک هفته

غلظت محلول دی‌فنیل‌سیکلوپروپنون را افزایش دادیم (۰/۰۱٪،

۰/۰۵٪، ۰/۱٪، ۰/۵٪، ۱٪ و ۲٪) تا زمانی که اریتم و خارش خفیف

ایجاد شود یا به دوز حداکثر ۲٪ برسیم که در این صورت درمان را

با دوز نگهدارنده‌ای که بدست آورده‌ایم بصورت هفتگی ادامه

می‌دادیم. در طی تمامی مراحل، محلول دی‌فنیل‌سیکلوپروپنون باید

به مدت ۴۸ ساعت بر روی سر باقی می‌ماند و سپس شستشو داده

می‌شد و در طی این مدت باید در معرض نور خورشید قرار

نمی‌گرفت. درمان بر روی یک نیمه سر جهت کنترل بهبود

خودبخودی نیمه دیگر سر انجام می‌شد و تنها در صورت رشد

موی ویلوس در این نیمه از سر، می‌توانستیم درمان را به کل سر

گسترش بدهیم. گروه دوم تحت درمان با آنترالین ۰/۵٪ (حل شده

در وازلین) قرار گرفتند که ابتدا روزانه بمدت ۲۰ دقیقه بر روی سر

مالیده، سپس شسته می‌شد و در فواصل دو هفته‌ای ۱۰ دقیقه به

این مدت زمان افزوده می‌شد تا زمانی که اریتم و خارش خفیف

ایجاد می‌شد یا به زمان حداکثر یک ساعت می‌رسیدیم که در این

صورت درمان را مشابه با این مدت زمان بدست آمده روزانه ادامه

می‌دادیم. در طول مدت استفاده از این دارو نیز باید بیماران از نور

خورشید پرهیز می‌کردند. بیماران در طی درمان هر دو هفته یکبار

ویزیت می‌شدند و بعد درمان نیز تا ۳ ماه ماهانه پیگیری شدند و

چندین سوال دموگرافیک و بالینی شامل سن، جنس، مدت زمان

بیماری، درصد درگیری، سابقه فردی یا خانوادگی بیماری‌های همراه

و تغییرات ناخنی نیز پرسیده می‌شد.

معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از:

بیماران با تشخیص بالینی آلپسی آرئاتا که طی ۳ ماه گذشته به

درمان با کورتیکواستروئیدها پاسخ نداده‌اند، بیمارانی که رضایت

کامل خود را جهت شرکت در مطالعه اعلام کرده‌اند. بیماران با

جدول ۱: خلاصه نتایج بدست آمده در دو گروه مورد مطالعه

P-Value	انترالین	DPCP		
۰/۳۹۵	۱۳ نفر	۱۰ نفر	مرد	جنس
	۱۲ نفر	۱۵ نفر	زن	
۰/۰۵۸	سال ۲۳/۰۸±۱۱/۸۵	سال ۳۰/۰۸±۱۳/۵۷		سن
۰/۱۴۶	درصد ۱۸/۱۴±۱۳/۸۰ (میانگین ۱۵ درصد)	درصد ۲۷/۱۲±۲۶/۹۵ (میانگین ۱۵ درصد)		وسعت درگیری اسکالپ
۰/۰۷۷	ماه ۶/۱۰±۳/۰۲	ماه ۹/۲۰±۷/۹۰		شروع دوره کنونی بیماری
۰/۴۴۰	۳ نفر	۵ نفر		درگیری ناخن
	۳ نفر	۳ نفر	الوپسی آر‌آتا (فقط سابقه خانوادگی)	سابقه فردی یا خانوادگی
	-	-	آتوبی و تیلیگو	
	۱ نفر (سابقه فردی)	۷ نفر (یک نفر سابقه فردی)	دیابت ملیتوس	
	۲ نفر	۲ نفر (یک نفر سابقه فردی)	بیماری تیروئیدی	
	۲ نفر (یک نفر سابقه فردی)			

جدول ۲: میزان بهبودی

مجموع	میزان بهبودی				دارو
	پاسخ کامل	پاسخ متوسط	پاسخ کم	بدون پاسخ	
۲۵	۴	۶	۵	۱۰	DPCP
٪۱۰۰	٪۱۶	٪۲۴	٪۲۰	٪۴۰	
۲۵	۷	۲	۲	۱۴	آنترالین
٪۱۰۰	٪۲۸	٪۸	٪۸	٪۵۶	

جدول ۳: مقایسه متغیرها با میزان بهبودی در گروه DPCP

P-Value	میزان بهبودی با DPCP				
	پاسخ کامل	پاسخ متوسط	پاسخ کم	بدون پاسخ	
۰/۸۴۱	۲	۳	۱	۴	مرد
	٪۲۰	٪۳۰	٪۱۰	٪۴۰	جنس
	۲	۳	۴	۶	زن
	٪۱۳/۳	٪۲۰	٪۲۶/۷	٪۴۰	
۰/۰۴۷	۲	۰	۰	۰	سال < ۱۵
	٪۱۰۰	٪۰	٪۰	٪۰	سن
	۱	۴	۲	۴	سال ۱۵-۳۰
	٪۹/۱	٪۳۶/۴	٪۱۸/۲	٪۳۶/۴	
	۱	۲	۳	۶	سال > ۳۰
	٪۸/۳	٪۱۶/۷	٪۲۵	٪۵۰	
۰/۵۳۴	۳	۴	۲	۶	درصد < ۲۰
	٪۲۰	٪۲۶/۷	٪۱۳/۳	٪۴۰	درصد درگیری اسکالپ
	۰	۲	۱	۳	درصد ۲۰-۵۰
	٪۰	٪۳۳/۳	٪۱۶/۷	٪۵۰	
	۱	۰	۲	۱	درصد > ۵۰
	٪۲۵	٪۰	٪۵۰	٪۲۵	
۰/۹۳۹	۱	۲	۲	۴	ماه < ۶
	٪۱۱/۱	٪۲۲/۲	٪۲۲/۲	٪۴۴/۴	مدت زمان شروع دوره کنونی بیماری
	۲	۳	۱	۳	ماه ۶-۱۲
	٪۲۲/۲	٪۳۳/۳	٪۱۱/۱	٪۳۳/۳	
	۱	۱	۲	۳	ماه > ۱۲
	٪۱۴/۳	٪۱۴/۳	٪۲۸/۶	٪۴۲/۹	
۰/۲۷۸	۰	۲	۰	۱	آل‌وپسی آر‌آتا
	٪۰	٪۶۶/۷	٪۰	٪۳۳/۳	سابقه فردی یا خانوادگی
	۱	۱	۱	۴	دیابت ملیتوس
۰/۸۳۶	٪۱۴/۳	٪۱۴/۳	٪۱۴/۳	٪۵۷/۱	
۰/۵۹۳	۰	۰	۱	۱	بیماری تیروئیدی
	٪۰	٪۰	٪۵۰	٪۵۰	
	۱	۲	۰	۲	درگیری ناخن
۰/۵۷۷	٪۲۰	٪۴۰	٪۰	٪۴۰	

جدول ۴: مقایسه متغیرها با میزان بهبودی در گروه آنترالین

P-Value	میزان بهبودی با آنترالین			بدون پاسخ	جنس	سن	درصد درگیری اسکالپ	مدت زمان شروع دوره کنونی بیماری	سابقه فردی یا خانوادگی	درگیری ناخن
	پاسخ کامل	پاسخ متوسط	پاسخ کم							
۰/۳۵۵	۳	۱	۰	۹	مرد	زن				
	%۲۳/۱	%۷/۷	%۰	%۶۹/۲						
	۴	۱	۲	۵						
	%۳۳/۳	%۸/۳	%۱۶/۷	%۴۱/۷						
۰/۱۳۳	۲	۱	۲	۲	< ۱۵ سال	۱۵-۳۰ سال	> ۳۰ سال			
	%۲۸/۶	%۱۴/۳	%۲۸/۶	%۲۸/۶						
	۴	۱	۰	۵						
	%۴۰	%۱۰	%۰	%۵۰						
	۱	۰	۰	۷						
	%۱۲/۵	%۰	%۰	%۸۷/۵						
۰/۲۳۸	۵	۱	۰	۱۰	< ۲۰ درصد	۲۰-۵۰ درصد	> ۵۰ درصد			
	%۳۱/۲	%۶/۲	%۰	%۶۲/۵						
	۲	۱	۲	۴						
	%۲۲/۲	%۱۱/۱	%۲۲/۲	%۴۴/۴						
۰/۳۶۸	۴	۲	۱	۹	< ۶ ماه	۶-۱۲ ماه	> ۱۲ ماه			
	%۲۵	%۱۲/۵	%۶/۲	%۵۶/۲						
	۳	۰	۰	۲						
	%۶۰	%۰	%۰	%۴۰						
	۰	۰	۱	۳						
	%۰	%۰	%۲۵	%۷۵						
۰/۸۸۵	۱	۰	۰	۲	آلوپسی آره آتا					
	%۳۳/۳	%۰	%۰	%۶۶/۷						
۰/۸۶۴	۱	۰	۰	۱	دیابت ملیتوس				سابقه فردی یا خانوادگی	
	%۵۰	%۰	%۰	%۵۰						
۰/۶۳۵	۰	۰	۰	۲	بیماری تیروئیدی					
	%۰	%۰	%۰	%۱۰۰						
۰/۴۴۴	۰	۰	۰	۳	درگیری ناخن					
	%۰	%۰	%۰	%۱۰۰						

بحث

روش اجرای این مطالعه در مورد داروهای DPCP و آنترالین، مطابق مقالات قبلی ارائه شده برنامه ریزی شده بود (۳،۶-۱۰). با توجه به نتایج بدست آمده از مطالعه ما، افراد مورد مطالعه در دو گروه، از نظر جنسیت، میانگین سنی، وسعت درگیری اسکالپ و مدت زمان دوره کنونی بیماری با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشتند. با توجه به نتایج این مطالعه، ۶۰ درصد بیماران گروه DPCP، به درمان پاسخ داده اند که این میزان در مقالات گذشته بسیار متفاوت می باشد (۴ تا ۸۵ درصد). برخی از آنها مانند El Khoury و همکاران (۷)، Ohlmeier و همکاران (۱۱)، Avgerinou و همکاران (۱۲)، Aghaei (۱۳) و Pericin و همکاران (۱۴) بترتیب ۷۹/۴، ۷۱/۹، ۸۳/۳، ۸۱/۵ و ۷۰/۶ درصد، میزان موفقیت بالاتر و برخی مانند Firooz و همکاران (۱۵)، Cotellessa و همکاران (۱۶)، Wiseman و همکاران (۱۷)، Weise و همکاران (۱۸) و van der Steen و همکاران (۱۹) بترتیب ۵۱/۱، ۴۸، ۵۰، ۴۰ و ۵۰/۴ درصد، میزان موفقیت پایین تری نسبت به مطالعه ما بدست آورده اند. همچنین متوسط طول درمان با DPCP در این مطالعه، ۱۱/۶۷±۲/۴۹ هفته بدست آمد. معمولاً رشد مو در این درمان بعد از ۳ ماه شروع می شود (۸)، در صورتی

میانگین طول مدت درمان در بیماران گروه DPCP، ۱۱/۶۷±۲/۴۹ هفته و در بیماران گروه آنترالین، ۱۳/۱۸±۲/۴۰ هفته به دست آمد که تفاوت معنی داری با هم نداشتند (P=۰/۱۳۴). بیماران مورد مطالعه در هر نوبت از نظر عوارض احتمالی شایع مانند درماتیت، لنفادنوپاتی، کهیر، هیپرپیگمانتاسیون و فولیکولیت مورد معاینه قرار می گرفتند که در پایان ۱۸ نفر دچار عارضه شده اند، ۵ نفر در گروه DPCP و ۱۳ نفر در گروه آنترالین قرار داشتند که دلالت بر عوارض بیشتر در گروه درمانی با آنترالین (۵۲ درصد) نسبت به گروه درمانی با DPCP (۲۰ درصد) دارد (P=۰/۰۱۸). با توجه به نتایج بدست آمده مشاهده گردید که ارتباط معنی داری بین ایجاد درماتیت و جواب به درمان با DPCP (P=۰/۰۰۴) و آنترالین (P=۰/۰۳۳) وجود دارد و نشان می دهد که ایجاد درماتیت در هر مرحله از درمان، انتظار پاسخ بهتری از هر دو درمان را در پی خواهد داشت. ۲ نفر (۱۳/۳ درصد) در گروه DPCP و ۴ نفر (۳۶/۴ درصد) در گروه آنترالین دچار عود بیماری شدند و میانگین مدت زمان عود بیماری در بیماران گروه DPCP، ۸/۰۰±۲/۸۲ هفته و در بیماران گروه آنترالین، ۷/۵۰±۲/۳۸ هفته به دست آمد و تفاوت معنی داری از نظر میزان عود بیماری در بین دو گروه درمانی وجود نداشت (P=۰/۸۲۹).

Cotellessa و همکاران (۱۶)، Wiseman و همکاران (۱۷) و vander Steen و همکاران (۱۹) بترتیب ۲۹/۴، ۴۵/۱، ۹/۵، ۶۸/۹، ۵۰/۹، ۴۰، ۶۲/۶ و ۲۸ درصد بوده است. باید توجه داشت همانطور که قبلاً اشاره شد اختلاف بین نتایج مطالعات انجام شده، بستگی به تعریف عود بیماری و مدت زمان پیگیری بعد درمان در مطالعات مختلف دارد. در استفاده از درمان نگهدارنده DPCP (هر ۴-۱ هفته بعد پاسخ به درمان) جهت جلوگیری از عود بیماری، همچنان کتتراورسی وجود دارد. برخی مطالعات مانند El-Zawahry و همکاران (۲۲) و Ohlmeier و همکاران (۱۱) این ارتباط را تأیید کرده‌اند و برخی مانند Wiseman و همکاران (۱۷) و Aghaei (۱۳) آن را رد کرده‌اند. ارتباط جنس، سن، شدت درگیری، مدت زمان دوره کنونی بیماری، سن شروع بیماری، درگیری ناخن و سابقه فردی یا خانوادگی بیماریهای مرتبط با پاسخ به درمان بعنوان فاکتورهای پروگنوستیک در مطالعات مختلفی بررسی شده‌اند. (بیشتر بر روی DPCP)

در برخی از آنها مانند Hull و همکاران (۲۴)، Avgerinou و همکاران (۱۲) و Firooz و همکاران (۱۵) ارتباطی بین این عوامل با پاسخ درمانی یافت نشد. در مقابل برخی دیگر، تعدادی از این عوامل را بعنوان فاکتورهای پروگنوستیک معرفی کرده‌اند که مهمترین آنها عبارتند: از سن شروع بیماری (۱۷، ۱۸، ۲۵)، دوره بیماری کنونی (۱۸، ۱۹، ۲۵، ۲۶)، شدت بیماری (۱۱، ۱۷، ۱۹، ۲۲)، درگیری ناخنی (۱۸، ۱۹، ۲۶)، آتوبی (۱۸، ۲۶، ۲۷) و سابقه خانوادگی آلویسی آر‌آتا (۲۷). در مورد فاکتورهای پروگنوستیک در درمان با آنترالین، مقالات اندکی وجود دارد که در هیچکدام ارتباطی بین این عوامل با پاسخ درمانی یافت نشده است. (۹، ۲۰)

با توجه به نتایج بدست آمده در این مطالعه، سن بیماران بعنوان تنها فاکتور پروگنوستیک در درمان با DPCP یافت شد و ارتباط معنی‌داری بین سایر عوامل مانند گروه‌های جنسی، گروه‌های درصد درگیری اسکالپ بیماران، مدت زمان شروع دوره کنونی بیماری، داشتن بیماریهای همراه و درگیری ناخن با پاسخ درمانی به DPCP وجود نداشت. به عبارت دیگر در سنین پایین‌تر انتظار پاسخ بهتری را در درمان با DPCP خواهیم داشت. با توجه به نتایج بدست آمده در این مطالعه، فاکتور پروگنوستیکی در درمان با آنترالین یافت نشد و ارتباط معنی‌داری بین گروه‌های جنسی، گروه‌های سنی، گروه‌های درصد درگیری اسکالپ بیماران، مدت زمان شروع دوره کنونی بیماری، داشتن بیماریهای همراه و درگیری ناخن با پاسخ درمانی به آنترالین وجود نداشت.

نتیجه‌گیری

نتایج بدست آمده از مطالعه ما نشان می‌دهد که استفاده از DPCP در درمان آلویسی آر‌آتا با وجود اثر بهتر، تفاوت معنی‌داری نسبت به آنترالین ندارد و همچنین طول مدت درمان نیز

که در مقالات گذشته این مدت غالباً بیشتر بوده است. El Khoury و همکاران (۷)، Ohlmeier و همکاران (۱۱)، Avgerinou و همکاران (۱۲) و Firooz و همکاران (۱۵) میانگین مدت زمان پاسخ اولیه را بترتیب ۱۲/۸۹ هفته، ۲۰ ماه، $3/48 \pm 1/05$ ماه و $9/8 \pm 7/2$ ماه گزارش کرده‌اند. در مورد درمان با آنترالین، با توجه به نتایج این مطالعه، ۴۴ درصد بیماران به این درمان پاسخ داده‌اند که این میزان نیز در مقالات گذشته متفاوت است. Sasmaz و همکاران میزان موفقیت با آنترالین را $56/2$ درصد گزارش کرده‌اند (۹). Fiedler-Weiss و همکاران میزان موفقیت را ۲۰ درصد (با غلظت $0/5$ درصد) گزارش کرده‌اند (۲۰). Schmoekel و همکاران میزان موفقیت را $62/5$ درصد گزارش کرده‌اند (۷۵ درصد در AA و ۲۵ درصد در AA توتالیس) (۲۱). همچنین متوسط طول درمان با آنترالین در این مطالعه، $13/18 \pm 2/40$ هفته بدست آمد. معمولاً رشد مو در این درمان بعد از ۸-۶ هفته شروع می‌شود (۹، ۲۱). Fiedler-Weiss و همکاران میانگین مدت زمان پاسخ اولیه در درمان با آنترالین را ۱۱ هفته گزارش کرده‌اند (۲۰). باید توجه داشت که اختلاف بین نتایج مطالعات انجام شده، احتمالاً بستگی به تعداد بیماران، شدت درگیری بیماری، دوره بیماری قبل درمان، طول مدت درمان، معیارهای ورود و خروج و... در مطالعات مختلف دارد. همچنین با توجه به نتایج این مطالعه، با وجود اینکه پاسخ درمانی به داروی DPCP بیشتر از پاسخ درمانی به داروی آنترالین می‌باشد اما تفاوت معنی‌داری بین این دو درمان یافت نشد و نمی‌توان گفت DPCP اثر بهتری نسبت به آنترالین دارد. همچنین از لحاظ آماری آنترالین در این مطالعه بطور معنی‌دار عوارض بیشتری نسبت به DCPC دارد. میزان عوارض درمان با DPCP در مقالات Donovan و همکاران (۱۰)، Aghaei (۱۳) و El-Zawahry و همکاران (۲۲) بترتیب ۲۱، $70/4$ و $24/4$ درصد گزارش شده است و میزان عوارض درمان با آنترالین را هم تنها Sasmaz و همکاران $12/5$ درصد گزارش کرده‌اند (۹) که آنهم فقط شامل خارش، سوزش و قرمزی می‌شود و مقاله دیگری غیر از آن وجود ندارد. ایجاد واکنش آگزمایی خفیف با DPCP (۸) و نیز درماتیت تحریکی خفیف با آنترالین (۲۳) جهت موفقیت درمانی لازم می‌باشد. با توجه به نتایج بدست آمده در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین ایجاد درماتیت و پاسخ درمانی با DCPC یا آنترالین وجود دارد و نشان می‌دهد که ایجاد درماتیت در هر مرحله از درمان، انتظار پاسخ بهتری از هر دو درمان را در پی خواهد داشت. با توجه به نتایج این مطالعه، در طی ۳ ماه پیگیری، $13/3$ درصد بیماران تحت درمان با DPCP دچار عود شده‌اند که این میزان در مقالات گذشته مختلف می‌باشد و اغلب میزان عود بیشتر از مطالعه ما بوده است. این میزان در مقالات El Khoury و همکاران (۷)، Ohlmeier و همکاران (۱۱)، El-Zawahry و همکاران (۲۲)، Avgerinou و همکاران (۱۲)، Aghaei (۱۳)،

به عوارض کمتر در داروی DPCP و اثر بهتر در سنین پایین‌تر می‌توان این دارو را بعنوان جایگزینی مطمئن در درمان آلوپسی آره‌آتا کودکان مورد استفاده قرار داد.

در این دو دارو اختلاف معنی‌داری با هم ندارند. اما با توجه به نتایج ما، عوارض داروی DPCP نسبت به آنترالین کمتر می‌باشد. در عود بیماری بعد درمان نیز با وجود عود بیشتر در درمان با آنترالین، اختلاف معنی‌داری بین این دو دارو یافت نشد. اما با توجه

References

- McMichael AJ, Pearce DJ, Wasserman D, Camacho FT, Fleischer AB, Feldman SR, et al. Alopecia in the United States: outpatient utilization and common prescribing patterns. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; **57**(2 Suppl): S49-51. doi: 10.1016/j.jaad.2006.02.045
- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; **62**(2): 177-188, quiz 189-190. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.032
- Seetharam KA. Alopecia areata: an update. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 2013; **79**(5): 563-575. doi: 10.4103/0378-6323.116725
- Gregoriou S, Papafragkaki D, Kontochristopoulos G, Rallis E, Kalogeromitros D, Rigopoulos D. Cytokines and other mediators in alopecia areata. *Mediators of Inflammation* 2010; **2010**: 928030. doi: 10.1155/2010/928030
- Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2006; **20**(9): 1055-1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01676.x
- Sotiriadis D, Patsatsi A, Lazaridou E, Kastanis A, Vakirlis E, Chrysomallis F. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in the treatment of chronic extensive alopecia areata. *Clinical and Experimental Dermatology* 2007; **32**(1): 48-51. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02256.x
- El Khoury J, Abd-el-Baki J, Succariah F, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M. Topical immunomodulation with diphenylcyclopropenone for alopecia areata: the Lebanese experience. *International Journal of Dermatology* 2013; **52**(12): 1551-1556. doi: 10.1111/ijd.12226
- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part II. Treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; **62**(2): 191-202, quiz 194-203. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.031
- Sasmaz S, Arican O. Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata: a pilot study. *American Journal of Clinical Dermatology* 2005; **6**(6): 403-406. doi: 10.2165/00128071-200506060-00007
- Salsberg JM, Donovan J. The safety and efficacy of diphenylcyclopropenone for the treatment of alopecia areata in children. *Archives of Dermatology* 2012; **148**(9): 1084-1085.
- Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA, Bohm M. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone of patients with alopecia areata--a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 2012; **26**(4): 503-507. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04114.x
- Avgerinou G, Gregoriou S, Rigopoulos D, Stratigos A, Kalogeromitros D, Katsambas A. Alopecia areata: topical immunotherapy treatment with diphenylcyclopropenone. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 2008; **22**(3): 320-323. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02411.x
- Aghaei S. Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone (DPCP): experience in an Iranian population. *BMC Dermatology* 2005; **5**: 6. doi: 10.1186/1471-5945-5-6
- Pericin M, Trueb RM. Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone: evaluation of 68 cases. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1998; **196**(4): 418-421. doi: 10.1159/000017935
- Firooz A, Bouzari N, Mojtahed F, Pazoki-Toroudi H, Nassiri-Kashani M, Davoudi M, et al. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in the treatment of extensive and/or long-lasting alopecia areata. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 2005; **19**(3): 393-394. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.01138.x
- Cotellessa C, Peris K, Caracciolo E, Mordenti C, Chimenti S. The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; **44**(1): 73-76. doi: 10.1067/mjd.2001.109309
- Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, Lui H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *Archives of Dermatology* 2001; **137**(8): 1063-1068.
- Weise K, Kretzschmar L, John SM, Hamm H. Topical immunotherapy in alopecia areata: anamnestic and clinical criteria of prognostic significance.

- Dermatology (Basel, Switzerland)* 1996; **192**(2): 129-133. doi: 10.1159/000246337
19. van der Steen PH, Boezeman JB, Happle R. Topical immunotherapy for alopecia areata: re-evaluation of 139 cases after an additional follow-up period of 19 months. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1992; **184**(3): 198-201. doi: 10.1159/000247540
 20. Fiedler-Weiss VC, Buys CM. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Archives of Dermatology* 1987; **123**(11): 1491-1493.
 21. Schmoeckel C, Weissmann I, Plewig G, Braun-Falco O. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis. *Archives of Dermatology* 1979; **115**(10): 1254-1255.
 22. El-Zawahry BM, Bassiouny DA, Khella A, Zaki NS. Five-year experience in the treatment of alopecia areata with DPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 2010; **24**(3): 264-269. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03401.x
 23. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. Guidelines for the management of alopecia areata. *The British Journal of Dermatology* 2003; **149**(4): 692-699. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05535.x
 24. Hull SM, Norris JF. Diphencyprone in the treatment of long-standing alopecia areata. *The British Journal of Dermatology* 1988; **119**(3): 367-374. doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb03230.x
 25. Ajith C, Gupta S, Kanwar AJ. Efficacy and safety of the topical sensitizer squaric acid dibutyl ester in Alopecia areata and factors influencing the outcome. *Journal of Drugs In Dermatology, JDD* 2006; **5**(3): 262-266.
 26. Gordon PM, Aldrige RD, McVittie E, Hunter JA. Topical diphencyprone for alopecia areata: evaluation of 48 cases after 30 months' follow-up. *The British Journal of Dermatology* 1996; **134**(5): 869-871. doi: 10.1046/j.1365-2133.1996.119854.x
 27. McElwee K, Freyschmidt-Paul P, Ziegler A, Happle R, Hoffmann R. Genetic susceptibility and severity of alopecia areata in human and animal models. *European Journal of Dermatology: EJD* 2001; **11**(1): 11-16.