

Alopesi Areatada Oksidatif Stresin Hastalık Şiddeti, Tedavi ve Otoimmünite ile İlişkisi

Oxidative Stress in Alopecia Areata and its Association with Disease Severity, Treatment and Autoimmunity

Kiarash ASHRAFI HEIDARLOO,^a
Esra ADIŞEN^a

^aDeri ve Zührevi Hastalıklar AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 06.10.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 09.12.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Esra ADIŞEN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
eozsoy@gazi.edu.tr

ÖZET Amaç: Alopesi areata (AA) skarsız kıl kaybı ile karakterize bir kıl folikülü hastalığıdır. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte başta otoimmün reaksiyonlar olmak üzere genetik yatkınlık, atopik durum, duygusal stres, eser element eksikliği, enfeksiyon ve nörolojik faktörlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Amacımız AA hastalığının patogenezi oksidatif stresin rolünü anlamak, topikal ve sistemik tedavinin oksidatif stres üzerindeki etkisini değerlendirmek ve oksidatif stresin hastalık şiddeti ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya AA tanısı almış ve topikal veya sistemik kortikosteroid (KS) tedavi endikasyonu konulmuş her gruba 15 hasta, toplam 30 AA'lı hasta ve kontrol grubuna toplam 26 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve sonrası hastaların malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO) gibi oksidan sistem ve süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan sistem parametrelerinin plazma düzeyleri değerlendirilmiştir. **Bulgular:** AA'lı hastalarda NO değerlerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı, MDA ve SOD değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir. GPx aktivitesi açısından sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. AA şiddeti ve otoimmünite ile oksidatif stres parametreleri arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Topikal ve sistemik KS tedavi alan hasta gruplarında tedavi sonrası, the Severity of Alopecia Tool (SALT) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmayla desteklenen klinik iyileşmeye rağmen tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. **Sonuç:** Bu veriler AA'da klinik iyileşme sağlayan KS'lerin AA'daki oksidan ve antioksidan sistem belirteçleri üzerinde düzenleyici etkilerinin olmadığını ya da yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Bu durum, hastalarımızda tedavi sonrası takip yapılmadığı için kesin bir yorum yapamamakla birlikte, AA'lı hastalarda KS tedavisi sonrası izlenen nükslerin bir nedeni olabilir kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Alopesi areata; antioksidanlar; tedavi; otoimmünite

ABSTRACT Objective: Alopecia areata (AA) is a hair follicle disease characterized by non scarring hair loss. Etiopathogenesis is unknown, but the focus is particularly on the role of autoimmune reactions, genetic predisposition, atopic status, emotional stress, lack of trace elements, infection and neurological factors. The aim of our study is to understand the role of oxidative stress in the pathogenesis of AA assess the effect of topical and systemic treatment on oxidative stress and to investigate its relationship with severity of disease and other autoimmune diseases. **Material and Methods:** The study included two groups consisted of 15 patients with AA who have indicated topical or systemic corticosteroids (CS) for their treatment, and a control group of 26 healthy subjects. The pre and posttreatment plasma levels of malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) as the oxidant system components as well as superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) enzymes as the antioxidant system components were studied in patients and controls. **Results:** The level of NO was significantly increased and the levels of MDA and SOD were significantly decreased in the patient group compared to healthy controls. Serum level of GPx was statistically insignificant from healthy subjects. No correlation was found between the disease severity, autoimmunity and the oxidative stress parameters. Despite significant decrease in the Severity of Alopecia Tool (SALT) in both topical and systemic CS treatment groups there was no significant difference between pre and posttreatment levels of MDA, NO and SOD. The level of GPx was indifferent in topical CS group too while it was significantly increased in systemic CS receiving group. **Conclusion:** These data suggest that despite clinical improvement in AA with CS treatment, their regulatory effects on markers of oxidant and antioxidant systems are inadequate or absent. Without making a definite comment, because of the follow-up of our patients have not been done, this may be the reason of recurrence seen in the patients with AA after successful treatment with CS.

Key Words: Alopecia areata; antioxidants; therapy; autoimmunity

doi: 10.5336/medsci.2015-47960

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2015;35(4):268-78

Alopesi areata (AA) skarsız kıl kaybı ile karakterize olan kıl folikülünün T lenfositler aracılığıyla oluşan otoimmün inflamatuvar bir hastalıdır.^{1,2} Prevalansı ülkeler arasında farklı olmakla birlikte %1,7'dir. AA genellikle genç yaşlarda görülmekte, stres ve psikolojik morbidite yaratarak yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemektedir.³⁻⁸

Son yıllarda inflamatuvar dermatolojik hastalıkların gelişiminde oksidatif stresin rolü üzerinde durulmaktadır. Reaktif oksijen türevleri (ROT), metabolik ve fizyolojik süreçlerde oluşurlar ve enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılırlar. Normal fizyolojik durumda oksidan ve antioksidan maddeler arasında denge vardır. Bu denge oksidatif taraf lehine kayduğunda oksidatif stres meydana gelir. Psöriyazis, allerjik kontakt dermatit, akne vulgaris ve vitiligo gibi inflamatuvar veya otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde oksidatif stres ve lipid peroksidasyon ürünlerinin rolünü destekleyen çalışmalar bulunmaktadır.⁹⁻¹⁵ Otoimmünite ile yakın ilişkisi bilinen AA patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü ise tam olarak bilinmemektedir.¹⁶⁻²¹

AA lezyonlarının histopatolojik incelemesinde erken dönemde peribulbar lenfositik infiltrasyon ve inflamasyonda interlökin-1 ile mitokondriyal ROT üretimini uyardığı bilinen tümör nekrotizan faktör- α gibi sitokinler belirlenmiştir.²¹ AA etyopatogenezinde de yer alan emosyonel stresin malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerini ve katalaz ile glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidanları artırabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.²² Bu bulgular AA'da ROT ve peroksidasyon ürünlerinin, kıl foliküllerinde hücrel hasar ve apoptoza sebep olan otoantikörlerin üretimini uyarılmasında rolleri olduğunu düşündürmektedir.¹⁴ AA'da oksidatif stresin primer bir olay mı olduğu, yoksa T hücre infiltrasyonundan mı kaynaklandığı ise tartışma konusudur.¹⁷

Oksidatif stresin değerlendirilmesinde kullanılan ana parametreler MDA, nitrik oksit (NO), süperoksit dismutaz (SOD) ve GPx enzimleridir.^{14,15,20-25} AA'lı hastalarda hem MDA ve NO gibi

oksidan sistem elemanlarının hem de SOD ve GPx gibi antioksidan sistem enzimlerinin doku veya kan düzeylerinde oksidan/antioksidan dengenin bozulduğuna işaret eden veriler saptanmıştır.¹⁶⁻²⁰ Öte yandan günümüze dek AA'da oksidan/antioksidan sistem parametrelerinin tedavi ajanı, tedavi yanıtı ve otoimmün belirteçlerle etkileşimini ortaya koyan çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda amacımız MDA, NO, SOD ve GPx plazma düzeylerini ölçerek AA patogenezinde oksidatif stresin rolünü anlamak, topikal ve sistemik tedavinin oksidatif stres üzerindeki etkisini değerlendirmek, oksidatif stresin hastalık şiddeti ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

OLGU SEÇİMİ

Çalışmaya Ocak 2012 - Ağustos 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, 18 yaş üstü AA tanısı almış ve topikal veya sistemik kortikosteroid (KS) tedavisi endikasyonu konulmuş her grupta 15 hasta olmak üzere, toplam 30 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna ise AA veya başka herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı olmayan, hasta grubu ile ortalama yaş ve cinsiyet açısından uyumlu toplam 26 sağlıklı gönüllü alındı.

Gebelik, laktasyon, sigara ve/veya alkol kullananlar, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar ile sistemik hastalık öyküsü olanlar, örneklemden önceki iki haftada topikal veya dört haftada sistemik tedavi alanlar, son üç ayda major travma veya cerrahi öyküsü olanlar ve düzenli antioksidan kullananlar çalışmaya dahil edilmediler.

KULLANILAN YÖNTEMLER

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm deneklerden çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alındı. Tek veya küçük veya kısa süreli alopesik yaması olan ve daha önce tedavi almamış olan hastalara topikal tedavi planlanırken; çok sayıda veya büyük veya uzun süreli lezyonu olan ya da daha önce aldığı topikal tedaviye dirençli olan hastalara sistemik KS tedavisi

planlandı. Topikal KS grubuna klobetazol 17 propiyonat %0,05 losyon günde iki kez altı hafta uygulandı. Sistemik KS grubuna fluokortolon tablet 0,5-1 mg/kg/gün başlanarak altı hafta içerisinde doz kademeli azaltılarak kesildi. Hastalar KS'lerin yan etkileri hakkında bilgilendirildi.

Tedavi öncesinde hastaların tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, lipid profili, anemi parametreleri, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantiklorları değerlendirildi. Tedavi sırasında ilacı tolere edemeyen veya yan etkilerin geliştiği hastalarda tedavi sonlandırıldı.

Hastaların kişisel bilgileri, hastalık öyküsü, otoimmün hastalık varlığı ve tedavi öncesi yapılan tetkiklerin sonuçları kaydedildi. Hastaların bilgilerinde birinci epizod tarihi, önceki epizodların sayısı ve tedavi öncesi epizodun süresi dikkate alındı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası dijital fotoğraf makinesi ile görüntüleri alınarak incelendi ve Olsen ve ark.nın kullandığı SALT skorları hesaplandı.¹⁶

Buna göre; S1 = < %25 kıl kaybı; S2 = %25-49 kıl kaybı; S3 = %50-74 kıl kaybı; S4 = %75-99 kıl kaybı (a = %75-95 kıl kaybı b= %96-99 kıl kaybı); S5 = %100 kıl kaybı şeklinde tanımlandı. Saçlı derideki hastalık şiddeti hafif (S1,S2) ve şiddetli (S3,S4,S5) olarak gruplandırıldı. Yeni kıl çıkışı oranını hesaplamak için ise aşağıdaki formül kullanıldı;

Yeni kıl çıkışı yüzdesi (A) = (Tedavi öncesi SALT' - Tedavi sonrası SALT) / (Tedavi öncesi SALT)

Buna göre; A0= düzelme yok/daha fazla düzelme var; A1= %1-24 yeni kıl çıkışı; A2= %25-49 yeni kıl çıkışı; A3= %50-74 yeni kıl çıkışı; A4= %75-99 yeni kıl çıkışı; A5= %100 yeni kıl çıkışı yeni kıl çıkışı yüzdesine göre hastalar gruplandırıldı. Daha sonra bu yüzdelerin hepsi toplanarak SALT skoru elde edildi ve SALT skoruna göre kıl kaybı yaygınlığı gruplandırıldı.

MDA, NO, SOD ve GPx ölçümü için tedavi öncesi ve tedavi bitiminde hastalardan 10-12 saat açlık sonrası, sabah aç karnına antekübital bölgeden yaklaşık dört ml venöz kan örneği alındı. Sağlıklı gönüllülerden ise sadece bir kez olmak üzere

antekübital bölgeden yaklaşık dört ml venöz kan örneği alındı. Kanlar etilendiamin tetraasetat (EDTA) içeren tüpe aktarıldıktan sonra +4°C derecede ve 1000 (rpm) devirde 10 dk santrifüj yapıp plazması ayrılarak -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı. MDA, NO, SOD ve GPx aktiviteleri daha önce tanımlandığı şekilde belirlendi.²⁵⁻²⁸

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Veriler SPSS 15.0 istatistik paket programına kaydedilerek analizleri gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı verilerden kategorik olanlar frekans dağılımı ve yüzde ile, ölçüm olanlar ise ortalama±standart sapma ve ortanca (en büyük, en küçük değerler) olarak sunulmuştur. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare ve ölçümle belirtilen parametrelerin karşılaştırılmasında parametrik test koşullarını karşılamaması nedeni ile nonparametrik testlerden Mann-Whitney U ve Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkinin analizi için ise Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

BULGULAR

HASTA POPÜLASYONU

Çalışmamıza klobetazol 17 propiyonat %0.05 losyon tedavisi alan 9'u erkek (%60), altısı kadın (%40) toplam 15 ve fluokortolon tablet tedavisi alan 12'si erkek (%80), üçü kadın (%20) toplam 15 olmak üzere 30 AA hastası alındı. Kontrol grubu 17 (%65,38) erkek, 9 (%34,62) kadın olmak üzere, toplam 26 sağlıklı kişiden oluşmaktaydı.

Topikal tedavi alan hastaların yaşları 19 ile 50 yıl arasında (33,13±10,8 ortanca:34 yıl) ve sistemik tedavi alanların ise 18 ile 41 (27,46±7,4 ortanca: 25 yıl) yıl arasındaydı. Kontrol grubundaki olguların yaşları 20 ile 48 (30,07±7,47 ortanca: 28,5 yıl) yıl arasındaydı. Kontrol, topikal ve sistemik tedavi grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuyordu (sırasıyla p= 0,371, p= 0,243).

Topikal tedavi alan hastaların 11'i (%73,33) başvuruda AA hastalığının ilk epizodunu yaşarken hastaların üçü (%20) ikinci ve biri (%6,67) hastalığı üçüncü kez yaşamaktaydı. Hastalığın toplam süresi

bir hafta ile 120 ay arasında değişmekteydi ve ortalama süre $20,8\pm 36,63$ (ortanca: 2) aydı. Sistemik tedavi alan hastaların 8 (%53,33)'i başvuruda AA hastalığının ilk epizodunu yaşarken hastaların dördü (%26,67) ikinci, ikisi (%13,33) dördüncü ve biri (%6,67) hastalığı onuncu kez yaşamaktaydı. Hastalığın toplam süresi üç ile 120 ay arasında değişmekteydi ve ortalama süre $30,93\pm 42,16$ aydı.

Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde, üçünde (%10) vitiligo, üçünde (%10) Hashimoto tiroiditi, üçünde (%10) allerjik rinit, birinde (%3,3) astım, birinde (%3,3) atopik dermatit ve birinde (%3,3) Graves hastalığı tespit edildi. Kontrol grubunda ise tek bir vakada Hashimoto tiroiditi bulunmaktaydı.

Hastalarımızda SALT skoruyla AA şiddet değerlendirilmesi yapıldığında toplam hasta grupta 25 (%83,4) olgu S1 evre, üç (%10) olgu S2 evre, bir (%3,3) olgu S3 evre ve bir (%3,3) olgu da S5 evrede iken topikal tedavi alan olguların tamamı (%100) S1 evre ve sistemik tedavi alan grupta 10 (%66,7) olgu S1 evrede, üç (%20) olgu S2 evre, bir (%6,7)

olgu S3 evre ve bir (%6,7) olgunun da S5 evrede olduğu belirlendi.

TEDAVİ ÖNCESİ

Hastalarımızın ve kontrol grubunun demir, DBK, B12 vitamini, folik asit, ferritin, tiroid stimüle edici hormon (TSH), anti-tiroglobulin (anti-T), anti-tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) değerleri Tablo 1' de sunulmaktadır.

Topikal ve sistemik tedavi alan hastalar ve kontrol grubu arasında demir, demir bağlama kapasitesi (DBK), vitamin B12, ferritin, TSH, anti-T, anti-TPO ve GPx değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 1).

Topikal tedavi alan hastaların tedavi öncesi, sT3, sT4, MDA ve SOD değerleri kontrol grubunun sT3, sT4, MDA ve SOD değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $p= 0,003$, $p= 0,001$, $p= 0,015$ ve $p= 0,001$) ölçüde düşük izlenirken, hasta grubundaki tedavi öncesi NO değeri kontrol grubu NO değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p= 0,023$) bulundu (Tablo 1).

TABLO 1: Kontrol grubu ve topikal veya sistemik kortikosteroid tedavi gruplarındaki olgularımızın tedavi öncesi anemi parametreleri, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikör değerleri ve oksidatif stres parametreleri.

Parametre	Kontrol (n=26)	Topikal KS (n=15)	p*	Sistemik KS (n=15)	p**
	Ortalama±Ss	Ortalama±Ss		Ortalama±Ss	
Demir (ug/dL)	87,57±32,44	78,2±31,62	0,445	78,46±44,5	0,289
DBK (ug/dL)	352,42±45,93	338,06±57,2	0,265	338,66±47,27	0,398
Ferritin (ng/mL)	48,65±39,44	49,14±35,7	0,718	56,1±39,28	0,461
B12vit (pg/mL)	299,3±82,98	291,66±79,6	0,82	289,13±90,97	0,461
Folik asit (ng/mL)	7,58±2,4	6,66±2,59	0,142	6,15±1,44	0,03
sT3 (pg/mL)	3,36±0,36	2,98±0,34	0,003	3,17±0,58	0,231
sT4 (ng/dL)	1,22±0,13	1,07±0,057	0,001	1,16±0,23	0,063
TSH (uIU/mL)	1,7±0,87	1,61±0,56	0,738	1,52±0,7	0,461
Anti-T (U/mL)	98,55±291,76	96,89±259,77	0,82	108,06±176,47	0,565
Anti-TPO (U/mL)	41,26±179,85	0,43±0,63	0,183	6,45±12,56	0,925
MDA (uM)	5,17±1,54	2,37±1,25	0,001	3,57±2,57	0,026
NO (uM)	9,06±4,93	13,44±6,35	0,023	14,49±7,79	0,009
SOD (U/mL)	8,21±1,88	6,85±1,57	0,015	7,24±1,36	0,032
GPx (nmol/dk/mL)	102,35±27,55	110,84±18,19	0,429	101,68±16,46	0,512

*: Topikal kortikosteroid (KS) grubu ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

** : Sistemik KS grubu ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

Ss: Standart sapma; DBK: Demir bağlama kapasitesi; B12vit: B12 vitamini; sT3: Serbest T3; sT4: Serbest T4; TSH; Tiroid stimüle edici hormon, anti-T: Anti-tiroglobulin; anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz antikor; MDA: Malondialdehid; NO: Nitrik oksit; SOD: Süperoksit dismutaz; GPx: Glutyon peroksidaz.

Sistemik tedavi alan hastaların tedavi öncesi folik asit, MDA ve SOD değerleri, kontrol grubunun folik asit, MDA ve SOD değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,026$, $p=0,032$) düzeyde düşük izlenirken, hasta grubundaki tedavi öncesi NO değeri kontrol grubu NO değerine göre istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,009$) yüksek bulundu (Tablo 1).

Tedaviler hastalar tarafından iyi tolere edildiler. Yan etki nedeniyle hastaların hiçbirinde tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi gerekmedi. Topikal tedavi alan hastaların hiçbirinde yan etki izlenmezken sistemik tedavisi sırasında yan etki olarak üç hastada (%20) akneiform erüpsiyon, iki hastada (%13,33) dispeptik yakınma, iki hastada (%13,33) çarpıntı ve bir hastada (%6,67) halsizlik ve yorgunluğa rastlandı.

Tedavi öncesi topikal ve sistemik tedavi alan AA olgularında ($n=30$) ve kontrol gruplarında yaş ile MDA, NO, SOD ve GPx değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Tedavi öncesi topikal ve sistemik tedavi alan AA olguların SALT değeri ile MDA, NO ve GPx arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. SALT değerleri ve SOD düzeyleri arasında eş yönlü normal güçte (Spearman'ın korelasyon katsayısı= 0,406) anlamlı ($p=0,026$) bir korelasyon izlendi. Hasta grubunda MDA, NO, SOD ve GPx değerlerinin arasında korelasyon belirlenmezken, kontrol grubunda MDA ve GPx arasında eş yönlü normal güçte (Spearman'ın korelasyon katsayısı= 0,429) anlamlı ($p=0,029$) bir korelasyon saptandı.

Anti-T değerleri ile MDA, NO, SOD, GPx ve SALT değerleri arasında korelasyon bulunmu-

yordu. Anti-TPO değerleri ile MDA, NO, GPx ve SALT değerleri arasında korelasyon izlenmezken SOD ile istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,044$) ters yönlü normal güçlü (Spearman'ın korelasyon katsayısı= -0,37) korelasyon tespit edildi.

TEDAVİ SONRASI

Topikal grubu: Klinik iyileşme değerlendirildiğinde topikal tedavi alan hastaların üçünde (%20) iyileşme izlenmezken (A0), hastaların üçü (%20) A2, üçü (%20) A3, üçü (%20) A4 ve üçü (%20) de A5 (tam) iyileşme gösterdi. Topikal tedavi alan hastaların tedavi öncesi ortalama SALT skoru $5,13\pm3,73$ iken, tedavi sonrasında $3\pm3,42$ idi ($p=0,013$).

Topikal ve sistemik tedavi grubunun plazma MDA, NO, SOD ve GPx değerleri arasında hem tedavi öncesi (sırasıyla $p=0,119$, $p=0,691$, $p=0,47$, $p=0,159$) hem de tedavi sonrası (sırasıyla $p=0,41$, $p=0,21$, $p=0,32$, $p=0,671$), değerler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuyordu.

Topikal tedavi alan olguların tedavi sonrası MDA düzeylerinin, kontrol grubundan düşük ($p=0,021$) ve NO değerlerinin ise kontrol grubundan yüksek ($p=0,028$) olduğu görüldü. SOD ve GPx düzeylerinin tedavi sonrası değerlerinde ise kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p=0,233$, $p=0,359$) (Tablo 2).

Topikal tedavi alan hasta grubunda, tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0,233$, $p=0,478$, $p=0,379$, $p=0,925$) (Tablo 3).

TABLO 2: Topikal ve sistemik kortikosteroid tedavileri sonrası plazma MDA, NO, SOD ve GPx düzeyleri.

	Kontrol (n=26)	Topikal KS (n=15)	p*	Sistemik KS (n=15)	p**
	Ortalama±Ss	Ortalama±Ss		Ortalama±Ss	
MDA (uM)	5,17±1,54	3,39±2,49	0,021	2,58±2,92	0,005
NO (uM)	9,06±4,93	12,13±3,6	0,028	11,89±5,18	0,097
SOD (U/mL)	8,21±1,88	7,62±1,24	0,233	6,8±1,9	0,029
GPx (nmol/dk/mL)	102,35±27,55	110,17±24,93	0,359	124,62±25,91	0,015

*: Topikal Kortikosteroid (KS) grubu ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

** : Sistemik KS grubu ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması.

MDA: Malondialdehit; NO: Nitrik oksit; SOD: Süperoksit dismutaz; GPx: Glutatyon peroksidaz.

TABLO 3: Tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası plazma MDA, NO, SOD ve GPx düzeylerinin değerlendirilmesi.

	Topikal KS (n=15)			Sistemik KS (n=15)		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p*	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p*
MDA (uM)	2,37±1,25	3,39±2,49	0,233	3,57±2,57	2,58±2,92	0,268
NO (uM)	13,44±6,35	12,13±3,6	0,478	14,49±7,79	11,89±5,18	0,233
SOD (U/mL)	6,85±1,57	7,62±1,24	0,379	7,24±1,36	6,8±1,9	0,733
GPx (nmol/dk/mL)	110,84±18,19	110,17±24,93	0,925	101,68±16,46	124,62±25,91	0,008
SALT (%)	5,13±3,73	3±3,42	0,013	27,4±26,1	9,8±13,06	0,001

*: Wilcoxon Sıralı işaretler testi uygulanmıştır.

Ss: Standart sapma; MDA: Malondialdehit; NO: Nitrik oksit; SOD: Süperoksit dismutaz; GPx: Glutasyon peroksidaz.

Sistemik grubu: Sistemik tedavi alan hasta grubunda bir (%6,7) hastada herhangi bir iyileşme izlenmezken (A0), bir (%6,7) hastada A2, dört (%26,7) hastada A3, altı (%40) hastada A4 ve üç (%20) hastada A5 (tam) iyileşme tespit edildi. Bu grupta sistemik tedavi öncesi ortalama SALT skoru 27,4±26,1 (ortanca:18) iken tedavi sonrası 9,8±26,1 (ortanca:5) idi (p= 0,001).

Sistemik tedavi alan olguların tedavi sonrası oksidatif stres parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; MDA ve SOD düzeylerinin (p= 0,005, p= 0,029) kontrol grubundan düşük, GPx değerlerinin kontrol grubundan yüksek (p= 0,015), NO düzeylerinin ise kontrol grubundan farklı olmadığı (p= 0,097) belirlendi (Tablo 2).

Sistemik tedavi alan hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD değerlerinde anlamlı fark izlenmezken (sırasıyla p= 0,268, p= 0,233, p= 0,733), sistemik tedavi sonrası GPx değerleri, tedavi öncesi değerlerinden yüksekti (p= 0,008) (Tablo 3).

Hastalık şiddetine göre SALT grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD ve GPx değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. İyileşme oranına göre MDA, NO, SOD ve GPx değerleri karşılaştırıldığında, A0-3 gruplarında tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. A4 iyileşme grubunda ise SOD tedavi sonrası değerinde artış (p= 0,038) izlendi, diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. A5 iyileşme grubunda da tedavi öncesi ve sonrası

MDA, NO, SOD değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken, GPx değerinde artış (p= 0,028) dikkati çekti.

TARTIŞMA

AA skarsız kıl kaybı ile karakterize, inflamatuvar saç hastalıkları içerisinde tanımlanan ve kıl folikülünün T lenfositler aracılığıyla yıkıma uğratıldığı otoimmün organ spesifik bir hastalıktır.^{1,2} Genellikle genç yaşlarda başlayan hastalık stres ve psikolojik morbidite yaratarak yaşam kalitesini belirgin şekilde etkilemektedir.^{6,29} AA'nın seyrini tahmin etmek mümkün olmamakla birlikte, hastaların yarısında bir yıl içerisinde kendiliğinden iyileşme izlenir. Hastalık bir kısmında ise tekrarlayıcı ataklar şeklinde seyreder.

AA otoimmünite ile ilişkili diğer hastalıklarla da birlikte olabilir. Hastalarımızın %10'unda vitiligo, %10'unda Hashimoto tiroiditi, %10'unda allerjik rinit, %3,3'ünde astım, %3,3'ünde atopik dermatit ve %3,3'ünde Graves hastalığı belirlenmiştir. Farklı yayınlarda değişik oranlarla AA'lı hastalarda en sık tiroid otoimmün hastalıkları (%8-28), vitiligo (%3-8), atopik dermatit (%5), astım (%1) ve allerjik rinit (%1,29) gibi hastalıklarla birliktelik tanımlanmıştır.^{3,29-32}

AA'nın etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, kıl folikülünün otoimmün inflamatuvar bir hastalığı olduğu düşünülmektedir.^{13,14,33,34} AA'lı hastalarda tam kan sayımı, demir, DBK, ferritin, B12 vitamini, folik asit, sT3, sT4 ve tiroid otoantikörleri hastalığa eşlik edebilecek patolojiler

olarak incelenebilmektedir. Çalışmamızda topikal tedavi grubundaki sT3 ve sT4 değerlerinin kontrol grubundan düşük değerlerde olması nedeniyle öncelikle hastaların hipotiroidizm yönünden riskli olabileceği düşünüldü, buna karşın hastalarımızın sT3, sT4 ve TSH değerleri normal aralıktaydı. Literatürde subklinik hipotiroidizm saptanan AA ve vitiligosu bulunan olgular da bildirilmiştir.³⁴ Sistemik tedavi grubu dahil edilerek yapılan değerlendirmede ise AA'lı olguların tiroid fonksiyonları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu.

Çalışmamızda AA'lı hastalarda demir, DBK, ferritin, B12 vitamini kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi. Sistemik KS grubunda folik asit düzeyleri kontrol grubundan düşük olmasına karşın, bu veri normal değer aralığındaydı. Bu konudaki çalışmalarla uyumlu olan sonuçlarımız, AA'lı hastalarda demir, DBK, ferritin, B12 vitamini ve folik asit değerlerinin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.^{35,36}

Çalışmamızda topikal ve sistemik tedavi gruplarımızın tedavi öncesi NO değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti. NO immün ve inflamatuvar yanıt sırasında proinflamatuvar rolü olan bir serbest radikaldir ve süperoksit anyonlarla etkileşime girip güçlü sitotoksik etkileri olan peroksinitrit üretebildiğinden oksidatif hücre hasarına sebep olabilmektedir. Hastalarımızda saptadığımız yüksek NO değerleri AA'da oksidatif hücre hasarı ve oksidatif stresin varlığını göstermektedir. Koca ve ark.nın yaptığı çalışmada 24 AA'lı hasta ve 20 sağlıklı kişinin kan örneklerinde MDA, NO, SOD ve XO değerleri ölçülmüştür. Hasta grubunda MDA, NO ve XO değerleri kontrol grubundan yüksek ve SOD değerleri kontrol grubundan düşük bulunmuştur.¹⁹

MDA (TBARS) lipid peroksidasyonun son ürünüdür ve lipid peroksidasyon durumunun en iyi göstergesidir. Lipid peroksidasyonu ise membran yapısının bozulmasına, permeabilite artışına, hücrenin iyon gradiyentinin sürdürülememesine ve doku hasarına yol açar.²³⁻²⁵ Çalışmamızda hem topikal hem de sistemik tedavi gruplarındaki hastaların tedavi öncesi MDA değerlerinin kontrol

grubundan düşük olduğu görülmüştür. Koca ve ark.nın yaptığı çalışmada AA'lı hastalarda kan MDA düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.¹⁹ Fattah ve ark. 50 AA'lı hasta ve 25 kontrolün kanında ve AA'lı hastaların 10'unda dokuda MDA ve SOD değerlerini karşılaştırmıştır. AA'lı hastalarda MDA değerlerini kontrol grubundan yüksek ve SOD değerlerini kontrol grubundan düşük bulmuşlardır.¹⁷ Doku çalışması yapılan 10 AA'lı hastanın kan ve doku MDA ve SOD değerlerinin arasında korelasyon izlenmiştir. Akar ve ark.nın yaptığı çalışmada 10 AA'lı hasta ve 10 kontrolde saçlı deri dokusunda TBARS, SOD ve GPx değerleri araştırılmış ve hastalarda doku TBARS, SOD ve GPx değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.¹⁸ Bu veriler AA'lı hastalarda kan ve dokuda MDA düzeylerinin arttığına işaret etmektedir.^{14,15,17-20} Bu çalışmalardan farklı olan bulgularımız enzimatik antioksidan sistemin yetersiz kompensasyonundan kaynaklanmış olabilir. Öte yandan birebir karşılaştırma yapmak mümkün olmamakla birlikte kontrol grubumuzun MDA değerlerinin diğer çalışmalardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde, uzmanlık eğitimini alan asistan doktorlarda yüksek emosyonel stres nedeniyle MDA değerlerinin normal popülasyondan daha yüksek olduğunu gösteren bir çalışma da bulunmaktadır.³¹ Bu verilerle kontrol grubumuzun yarısının hastanemizde çalışan asistan doktorlardan oluşmasının, kontrol MDA değerlerinin yüksek çıkmasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

Antioksidanlar, ROT oluşumunu önleyerek veya bulunanları ortadan kaldırarak hücrenin zarar görmesini engelleyen moleküllerdir. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi, süperoksit anyonlarını hidrojen peroksite dönüştürmektedir. Glutatyon peroksidaz (GPx) enzimi, hidrojen peroksidi, su ve moleküler oksijene çevirerek vücuttan atılmasına yardımcı olmaktadır.^{14,15,20}

Çalışmamızda topikal ve sistemik tedavi gruplarında, tedavi öncesi SOD değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü. Koca ve ark. ile Fattah ve ark.nın yaptığı çalışmalarla uyumlu olan bu sonucumuz AA'da enzimatik antioksidan sisteminin yetersiz olduğunu düşündürmektedir.^{17,19} Bu çalışmalarda kontrol grubuna

göre daha düşük olan SOD düzeylerinin AA'da yetersiz enzimatik antioksidan aktiviteye sebep olduğu ve oksidatif stres oluştuğu düşünülmüştür.^{17,19} AA'lı hastalarda SOD düzeyini kontrol grubundan yüksek bulan Akar ve ark. ise oksidatif yüke yanıt olarak SOD artışı izlendiğini, ancak bu artışın yetersiz olduğunu ve oksidatif stresin oluştuğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda topikal ve sistemik tedavi gruplarında tedavi öncesi GPx değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Bu konuda yapılan çalışmalardan birinde AA'lı hastalarda GPx değerleri kontrol grubuna göre yüksek, birinde ise düşük bulunmuştur.^{3,18} Birbirine zıt bulguları olan her iki çalışmada da veriler enzimatik antioksidan sistemin yetersizliğiyle ilişkili bulunmuştur. Naziroğlu ve ark.nın yaptığı çalışmada 37 AA'lı hastanın kanında TBARS, E vitamini, beta karoten ve GPx değerleri araştırılmış ve 34 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.²⁰ AA'lı hastaların kan örneklerinde beta karoten düzeyleri ve GPx enziminin aktivitesi kontrol grubundan belirgin olarak düşük izlenmiş ve TBARS düzeyinin hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu verilerle dermal infiltrasyon ve inflamasyon sonucunda serbest oksijen radikallerin oluştuğunu, antioksidan sistemin yetersiz olduğu için ROT'lara karşı yeterli savunma yapamadığını belirtmişlerdir. GPx'in düşük düzeylerinin enzimatik antioksidan aktivitenin yetersizliğine yol açarak oksidatif strese neden olduğunu öne sürmüşlerdir.²⁰ GPx'in yüksek düzeylerinin de benzer şekilde artan oksidatif yüke yanıt olarak geliştiği ancak bu artışın yetersiz olarak oksidatif stres ve etkilerinin oluştuğu düşünülmektedir.¹⁸

AA'da hastalık şiddeti ve yaygınlığını değerlendirmek amacıyla kullanılan SALT skoruna göre toplam hasta grubumuzdaki hastaların %83,4'ü S1, %10'u S2, %3,3'ü S3 ve %3,3'ü da S5 evresindeydi. Çalışmamızda hastalık şiddetini gösteren SALT skoru, MDA, NO ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi. SALT değerleri ve SOD düzeyleri arasında ise eş yönlü istatistiksel anlamlı bir korelasyon belirlendi. Literatürde bu konuda veriler sunan tek çalışmada, has-

talık şiddeti ve oksidatif stres arasında korelasyon bulunduğu belirlenmiş olmakla birlikte, bizim çalışmamızda olgularımızın büyük bir kısmının S1 evrede olması ve "hafif" hastalık şiddetinde olmasının bulgularımızı etkilediği düşünülmüştür.¹⁷ Diğer yandan hasta ve kontrol gruplarında yaş ile MDA, NO, SOD ve GPx değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda anti-T değerleri ile MDA, NO, SOD, GPx ve SALT değerleri arasında korelasyon yoktu. Anti-TPO değerleri ile MDA, NO, GPx ve SALT değerleri arasında korelasyon izlenmezken, SOD ile istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon saptandı. Günümüzde AA'da tiroid oto-antikorları ve oksidatif stresin ilişkisi hakkında araştırma yapılmamıştır. Bu nedenle bir karşılaştırma yapmak mümkün olmakla birlikte, hipotiroidisi olan hastalarda MDA, TBARS, SOD ve CAT yüksekliği belirlenen ve total antioksidan seviyede farklılık belirlenmeyen çalışmalar da vardır.^{37,38} Bulgularımız otoantikorların oksidan ve antioksidan sistem enzimleri ile doğrudan ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

AA hastaların çoğu için kozmetik bir sorun olup, özellikle genç kadınlarda ve çocuklarda psikiyatrik morbiditeye neden olabilir.³⁹ AA için kullanılan tedavilerin hiçbiri küratif değildir ve sadece hastalığı kontrol altına alırlar. AA'daki yoğun inflamatuvar süreç KS'lerin en popüler tedavi ajanları olmalarını sağlamıştır.¹

AA tedavisinde kullanılan farklı topikal KS'lerin %27-61 oranında iyileşme sağladığı belirlenmiştir.^{40,41} Topikal tedavi grubunda tedavi sonrası SALT değerleri belirgin azalmayla desteklenen klinik iyileşmeye rağmen, tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA düzeylerinin kontrol grubundan düşük, NO değerlerinin yüksek, SOD ve GPx düzeylerinin ise kontrol grubuna benzer olduğu belirlenmiştir. Topikal KS kullanımının kan NO değerlerinde belirgin azalma sağladığı allerjik kontakt dermatitli hastalarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.¹³ Bu bulgu AA'da görülen oksidatif stresin inflamasyondan bağımsız olabileceğini düşündürmektedir.

Sistemik KS'ler AA tedavisinde farklı dozlarda ve protokollerde denenmiş ve yapılan çalışmalarda hastaların %60-65'inde kozmetik olarak kabul edilir iyileşme izlenmiştir.⁴²⁻⁴⁷ Sistemik tedavi grubunda tedavi sonrası SALT değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma ile desteklenen klinik iyileşmeye rağmen tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO ve SOD değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Ancak bu hasta grubunda tedavi sonrası GPx değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir. Sistemik tedavi alan olguların tedavi sonrası oksidatif stres parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA ve SOD düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde düşük ve GPx değerleri anlamlı ölçüde yüksek bulundu. NO düzeylerinde ise istatistiksel anlamlı fark yoktu. Çalışmalarda sistemik KS tedavisinin antioksidan enzim düzeylerinde değişiklik yarattığı gösterilmiştir. Jose ve ark.nın yaptığı bir çalışmada deney farelerine yüksek doz deksametazon verildikten sonra enzim indüksiyonu yoluyla GPx aktivitesinde üç kat artış sağlamıştır.⁴⁶ Bir diğer çalışmada Öztürk ve ark. sistemik KS tedavisinin SOD, CAT ve GPx gibi antioksidan enzimleri uyararak deney farelerinin böbrek ve ince barsaklarında oluşan oksidatif hasarı azalttığını göstermişlerdir.⁴⁷ İnsanlarda sistemik KS'lerin antioksidan enzimlere etkisini araştıran bir çalışma bulunmamakla birlikte, sistemik tedavi alan hasta grubumuzda belirlenen GPx artışının sistemik KS'lerin antioksidan enzimleri uyarıcı etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür. GPx ve SOD enzimlerinin aktiviteleri, iyileşme oranları dikkate alınarak değerlendirildiğinde, A0, A1, A2 ve A3 iyileşme evrelerinde artış izlenmezken A4 iyileşme grubunda tedavi sonrasında SOD aktivitesinde istatistiksel anlamlı artış ve A5 iyileşme evresinde de tedavi sonrasında GPx aktivitesinde

istatistiksel anlamlı artış belirlenmiştir. Sistemik KS tedavisi alan hastalarda serbest radikallerde ve lipid peroksidasyon ürünlerinde azalma sağlanmayıp, sadece tedaviye iyi derecede yanıt veren hastalarda enzimatik antioksidan aktivitesinde artış izlenmesi, AA'da oksidatif stresin tedaviye dirençli olduğunu veya primer bir olay olabileceğini düşündürmektedir. Yine bu bulgular AA'da enzimatik antioksidan sistemin bozuk olduğunu, ancak bu defektin tedavi yanıtının iyi olduğu hastalarda daha az olduğunu ve sistemik KS etkisiyle düzelebildiğini göstermektedir.

AA tedavisinde kullanılan KS'lerle ilgili en önemli sorun yan etkileri ve yüksek nüks oranlarıdır.⁴⁸ AA'da topikal KS ile bildirilen nüks oranı %37-63, sistemik KS ile %25'dir. Bir çalışmada 15 aylık takipte sistemik KS'lerin etkilerinin kalıcı olmadığı gösterilmiştir.^{49,50}

Sonuç olarak bulgularımız, AA'lı hastalarda topikal ve sistemik KS tedavilerinin SALT değerlerinde belirgin bir azalma sağladığını ancak topikal KS tedavisinin MDA, NO, SOD ve GPx değerlerinde bir değişiklik yapmadığını, sistemik KS tedavisinin ise sadece tedavi sonrası GPx değerlerinde yükselme sağladığını göstermektedir. Tedavi öncesi NO düzeyinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu ve SOD düzeyinin de daha düşük olduğunu gösteren bulgularımızla birlikte değerlendirdiğimizde; bu veriler AA'da klinik iyileşme sağlayan KS'lerin AA'daki oksidan ve antioksidan sistem belirteçleri üzerinde düzenleyici etkilerinin olmadığını ya da yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Bu durumun, hastalarımızda tedavi sonrası takip yapılmadığı için kesin bir yorum yapamamakla birlikte, AA'lı hastalarda KS tedavisi sonrası izlenen nükslerin bir nedeni olabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(4):549-66.
- Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev* 2006;5(1):64-9.
- Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 2002;41(11):748-53.
- Kılıç I, Alper S, Ceylan C, Ünal İ. [Patent profile of alopecia areata: a retrospective study]. *Ege Journal of Medicine* 2002;41(1):25-7.
- Kavak A, Yeşildal N, Parlak AH, Gökdemir G, Aydoğan I, Anul H, et al. Alopecia areata in Turkey: demographic and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(8):977-81.
- Gulec AT, Tanriverdi N, Dürü C, Saray Y, Akçali C. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *Int J Dermatol* 2004;43(5):352-6.
- Kyriakis KP, Paltatzidou K, Kosma E, Sofouri E, Tadros A, Rachioti E. Alopecia areata prevalence by gender and age. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(5):572-3.
- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(2):177-88.
- Yanık M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatra* 2004;16(1):200-3.
- Thérond P, Gerbaud P, Dimon S, Anderson WB, Evain-Broin D, Raynaud F. Antioxidant enzymes in psoriatic fibroblasts and erythrocytes. *J Invest Dermatol* 1996;106(6):1325-8.
- Miyachi Y. Photoaging from an oxidative standpoint. *J Dermatol Sci* 1995;9(2):79-86.
- Lassoued S, Mseddi M, Mnif F, Abid M, Guermazi F, Masmoudi H, et al. A comparative study of the oxidative profile in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and papillary thyroid cancer. *Biol Trace Elem Res* 2010;138(1-3):107-15.
- Sahin S, Onder M, Sancak B, Bukan N, Gürer MA. The role of nitric oxide in allergic contact dermatitis. *Arch Dermatol Res* 2001;293(4):214-7.
- Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(6):663-9.
- Maccarrone M, Catani MV, Iraci S, Melino G, Agró AF. A survey of reactive oxygen species and their role in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997;8(1):185-202.
- Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines-Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(3):440-7.
- Abdel Fattah NS, Ebrahim AA, El Okda ES. Lipid peroxidation/antioxidant activity in patients with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(4):403-8.
- Akar A, Arca E, Erbil H, Akay C, Sayal A, Gür AR. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the scalp of patients with alopecia areata. *J Dermatol Sci* 2002;29(2):85-90.
- Koca R, Armutcu F, Altinyazar C, Gürel A. Evaluation of lipid peroxidation, oxidant/antioxidant status, and serum nitric oxide levels in alopecia areata. *Med Sci Monit* 2005;11(6):CR296-9.
- Naziroglu M, Kokcam I. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with alopecia. *Cell Biochem Funct* 2000;18(3):169-73.
- Philpott MP, Sanders DA, Bowen J, Kealey T. Effects of interleukins, colony-stimulating factor and tumor necrosis factor on human hair follicle growth in vitro: a possible role for interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1996;135(6):942-8.
- Smirnova LP, Ivanova SA, Krotenko NM, Levchuk LA, Gutkevich EV, Semke V. [Characteristics of oxidative stress in mental maladaptation]. *Fiziol Cheloveka* 2012;38(5):106-11.
- Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001;54(3):176-86.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44-84.
- Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. *Methods Mol Biol* 1998;108(1):101-6.
- Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982;126(1):131-8.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34(3):497-500.
- Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70(1):158-69.
- 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(9):1055-60.
- Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezaezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol* 2005;31(5):11.
- Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9(1):73-8.
- Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY, et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(5):949-56.
- Khan MF, Wu X, Ansari GA. Anti-malondialdehyde antibodies in MRL+/+ mice treated with trichloroethene and dichloroacetyl chloride: possible role of lipid peroxidation in autoimmunity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;170(2):88-92.
- Sehgal VN. Vitiligo and alopecia areata associated with subclinical/clinical hypothyroidism. *Skinmed* 2011;9(3):192-4.
- Gonul M, Cakmak SK, Soylu S, Kilic A, Gul U. Serum vitamin B12, folate, ferritin, and iron levels in Turkish patients with alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(5):552.
- Ertugrul DT, Karadag AS, Takci Z, Bilgili SG, Ozkol HU, Tatal E, et al. Serum holotranscobalamin, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in alopecia areata patients. *Cutan Ocul Toxicol* 2013;32(1):1-3.
- Santi A, Duarte MM, Moresco RN, Menezes C, Bagatini MD, Schetinger MR, et al. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(11):1635-9.
- Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk BO, Isbilen E, Tutuncu NB. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(3):469-74.
- Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1):96-8.

40. Mancuso G, Balducci A, Casadio C, Farina P, Staffa M, Valenti L, et al. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator blinded trial. *Int J Dermatol* 2003;42(7):572-5.
41. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003;149(4):692-9.
42. Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E, Feldmann R, Salomon D, Saurat JH. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(4 Pt 1):597-602.
43. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(2):287-90.
44. Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, Sasaki Y, Kawamura M, Saito M, et al. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology* 2006;212(4):361-5.
45. Lester RS, Knowles SR, Shear NH. The risks of systemic corticosteroid use. *Dermatol Clin* 1998;16(2):277-88.
46. José HJ, Berenice SG, Cecilia VR. Induction of antioxidant enzymes by dexamethasone in the adult rat lung. *Life Sci* 1997;60(23):2059-67.
47. Ozturk H, Eken H, Ozturk H, Buyukbayram H. Effects of dexamethasone on small bowel and kidney oxidative stress and histological alterations in bile duct-ligated rats. *Pediatr Surg Int* 2006;22(9):709-18.
48. Rostami A, Boojar MM, Adibi P, Changiz T. Level of oxidative stress markers among physicians in a medical residency program. *Arch Environ Occup Health* 2008;63(3):154-8.
49. Pascher F, Kurtin S, Andrade R. Assay of 0.2 percent fluocinolone acetonide cream for alopecia areata and totalis. Efficacy and side effects including histologic study of the ensuing localized acneiform response. *Dermatologica* 1970;141(3):193-202.
50. Winter RJ, Kern F, Blizzard RM. Prednisone therapy for alopecia areata. A follow-up report. *Arch Dermatol* 1976;112(11):1549-52.