

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ALOPESİ AREATADA OKSİDATİF STRESİN HASTALIK
ŞİDDETİ, TEDAVİ VE OTOİMMÜNİTE İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kiarash ASHRAFI HEIDARLOO

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ESRA ADIŞEN

ANKARA

ŞUBAT 2013

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 Epidemiyoloji	4
2.3 Klinik bulgular	4
2.4 Ayırıcı tanı	7
2.5 Prognoz	8
2.6 İlişkili anormallikler	8
2.7 Araştırma.....	10
2.8 Patoloji	10
2.9 Etyopatogenez	13
2.9.1 Kıl büyümesi	13
2.9.2 Kıl folikülü immünobiyolojisi	14
2.9.3 Alopesi areatada otoimmün aktivite	15
2.9.4 Alopesi areatada hayvan modelleri.....	18
2.9.5 Sitokinler	19
2.9.6 Nöropeptidler.....	20
2.9.7 Alopesi areatada genetik	21

2.9.8 Emosyonel stres	23
2.9.9 Alopesi areata ve oksidatif stres	23
2.9.10 Atopi.....	28
2.9.11 Anormal melanositler ve keratinositler	29
2.9.12 Enfeksiyon.....	29
2.9.13 Alopesi areata ve çevresel etkenler	29
2.10 Alopesi areata gelişiminde hipotezler.....	30
2.11 Tedavi	31
2.11.1 İntralezyonel kortikosteroidler	32
2.11.2 Topikal kortikosteroidler	33
2.11.3 Minoksidil	34
2.11.4 Antralin.....	36
2.11.5 Topikal immünoterapi.....	37
2.11.6 Topikal kalsinörin inhibitörleri.....	39
2.11.7 Prostaglandin analogları	40
2.11.8 Bekсарoten	41
2.11.9 Kapsaisin	41
2.11.10 Sistemik kortikosteroidler	42
2.11.11 Fotokemoterapi	43
2.11.11.1 Diğer fototerapiler	44
2.11.12 Siklosporin A	45
2.11.13 Metotreksat	46
2.11.14 Biyolojikler	47
2.11.15 Sülfasalazin.....	47
2.11.16 Psikososyal destek	48

2.11.17 Gelecekteki tedaviler.....	49
2.11.17.1 Vitamin D	49
2.11.17.2 Ustekinumab	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1 Olgu seçimi	50
3.2 Kullanılan Yöntemler	50
3.3 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	56
4. BULGULAR.....	58
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇLAR	91
7. KAYNAKLAR	95
8. ÖZET	132
9. SUMMARY	134

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol olgularının cinsiyet dağılımları	58
Tablo 2. Hasta ve kontrol olgularının yaş dağılımları	59
Tablo 3. Topikal ve sistemik tedavi alan hastaların hastalık süreleri	60
Tablo 4. Hasta gruplarında SALT evre dağılımı	61
Tablo 5. Olguların anemi parametreleri, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikör değerleri	62
Tablo 6. Olguların tedavi öncesi oksidatif stres değerleri	63
Tablo 7. Yaş ve oksidatif stres parametrelerinin korelasyon analizi	63
Tablo 8. SALT skoru ve oksidatif stres parametrelerinin korelasyon analizi	64
Tablo 9. Anti-T ve anti-TPO ile oksidatif stres parametrelerinin ve SALT Skoru korelasyon analizi	64
Tablo 10. Topikal tedavi ve kontrol gruplarının bazı özelliklerinin karşılaştırılması	66
Tablo 11. Sistemik tedavi ve kontrol gruplarının bazı özelliklerinin karşılaştırılması	67
Tablo 12. Tedavi öncesi topikal ve sistemik tedavi alan olguların oksidatif stres parametrelerinin analizi	68
Tablo 13. Hasta gruplarında iyileşme evre dağılımı	69
Tablo 14. Tedavi sonrası oksidatif stres parametreleri	70

Tablo 15. Topikal tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin değeriendirmesi	71
Tablo 16. Sistemik tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin değeriendirmesi	72
Tablo 17. Topikal tedavi sonrası hasta grubu ve kontrol grubu oksidatif parametrelerinin karşılaştırması	73
Tablo 18. Sistemik tedavi sonrası hasta grubu ve kontrol grubu oksidatif stres parametrelerin karşılaştırması	74
Tablo 19. Cinsiyet açısından oksidatif stres parametrelerinin toplam hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası değeriendirmesi	75
Tablo 20. İyileşme evresi açısından oksidatif stres parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değeriendirmesi	75

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SALT skoru hesaplanmasında kullanılan saçlı deri kadranları	53
--	----

KISALTMALAR VE SİMGELER

AA	: Alopesi areata
APS-1	: Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1
anti-T	: Anti-Tiroglobulin
ANA	: Anti nükleer antikor
anti-TPO	: Anti-mikrozomal antikor
α	: Alfa
β	: Beta
CAT	: Katalaz
CD	: Yüzey farklılaşma antijenleri
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptit
°C	: Celcius (derece)
dk	: Dakika
DEBR	: Dundee deneysel alopesik sıçanı
DBK	: Demir bağlama kapasitesi
DNCB	: Dinitroklorobenzen
DPCP	: Difenilsiklopropenon
dl	: Desilitre
EDTA	: Etilendiamin tetraasetat
GPx	: Glutasyon peroksidaz

HLA	: İnsan lökosit antijen
İFN- γ	: İnterferon gama
İL	: İnterlökin
IU	: International unity (uluslararası birim)
Kg	: Kilogram
KS	: Kortikosteroid
L	: Litre
MDA	: Malondialdehit
MHC	: Major histokompatibilite kompleks
M.Ö	: Milattan önce
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
M.S	: Milattan sonra
MSH	: Melanosit simule edici hormon
ng	: Nanogram
nmol	: Nanomol
NO	: Nitrik oksit
NADPH	: Nikotinamid dinükleotid hidrojen fosfat
NADP	: Nikotinamid dinükleotid fosfat
pg	: Pikogram
PUVA	: Psoralen ve ultraviyole A

ROT	: Reaktif oksijen türevleri
SADBE	: Squaric asit dibutylester
SALT	: The Severity of Alopecia Tool
Ss	: Standart sapma
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
SOD	: Süperoksit dismutaz
SPSS	: Statistical Programme for Social Sciences
TGF	: Transforming growth faktor
TSH	: Tiroid simule edici hormon
TBA	: Tiyobarbiturik asit
TBARS	: Tiyobarbiturik asit reaktif substans
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TNF- β	: Tümör nekrozis faktör beta
ug	: Mikrogram
uM	: Mikromol
UV	: Ultraviyole
XO	: Ksantin oksidaz
%	: Yüzde

1. GİRİŞ

Alopesi areata (AA) vücutta kıllı herhangi bir alanı etkileyen skarsız kıl kaybı ile karakterize bir kıl folikülü hastalığıdır (1,2). Tahminen insanların %1.7'si hayat boyunca bu hastalığa yakalanmaktadır (3). AA genellikle genç yaşlarda görülmektedir. AA stres ve psikolojik morbidite yaratarak yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemektedir (4).

AA'nın etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte başta nonspesifik immün ve organ spesifik otoimmün reaksiyonlar olmak üzere genetik yatkınlık, atopik durum, duygusal stres, eser element eksikliği, enfeksiyon ve nörolojik faktörlerin rolü üzerinde durulmaktadır (1,5,6,7,8).

Normal aerobik hücrelerde oksidan ve antioksidan aktivite arasında denge vardır. Oksidatif aktivite arttığında veya antioksidan aktivite azaldığında oksidatif stres oluşmaktadır. Oksidatif stresin yaşlanma, deri kanserleri ve inflamatuvar hastlıklarının gelişim sürecinde rolleri olduğu bilinmektedir (9,10,11,12,13). Otoimmün hastalıkların etyopatogenezinin de oksidatif stres ile ilişki olabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (14,15,16). Otoimmünite ile yakın ilişkisi bilinen AA (8,17,18,19) patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü ise tam olarak bilinmemektedir (20,21,22).

Malondialdehit (MDA) hücre zarlarındaki lipid peroksidasyonu sonucunda ortaya çıkan bir maddedir (22,23,24). Nitrik oksit (NO)'in, normal fizyolojik seviyelerde farklı fonksiyonları vardır. Patolojik ve inflamatuvar durumlarda

belirgin artış izlenmektedir. MDA ve NO, oksidatif stres değerlendirmesi için önemli parametrelerdir (25). Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek veya mevcut radikalleri ortadan kaldırarak hücrenin zarar görmesini engelleyen moleküllerdir. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi, süperoksit anyonlarını hidrojen peroksite çevirmektedir. Glutasyon peroksidaz (GPx) enzimi, hidrojen peroksidi, su ve moleküler oksijene çevirerek vücuttan atılmalarına yardımcı olmaktadır (26,27,28).

Son yıllarda AA'lı hastalarda oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda hem MDA ve NO gibi oksidan sistem elemanlarının hem de SOD ve GPx gibi antioksidan sistemin enzimlerinin doku veya kan düzeylerinde oksidan/antioksidan dengenin bozulduğuna işaret eden veriler saptanmıştır (20, 21, 22,29).

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 düzeylerine bakarak AA hastalığının patogeneğinde oksidatif stresin rolünü anlamak, topikal ve sistemik tedavinin oksidatif stres üzerindeki etkisini değerlendirmek, oksidatif stresin hastalık şiddeti ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

AA kıl ve tırnağın inflamatuvar kronik hastalığıdır. Halk arasında sık görülür ve tekrarlayıcı özelliği vardır. Hastalık her yaşta ve cinsten görülebilmektedir. Tutulan bölge ve yaygınlığı değişik olabilmektedir. AA'da kıl kaybı kalıcı olmayıp skar bırakmadan iyileşir (1). AA stres ve psikolojik morbidite yaratarak yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemektedir (4).

2.1 Tarihçe

Alopesi areata M.Ö 1500-2500'li yıllara uzanan ve eski Mısır'a ait tıp bilgileri içeren Ebers tıp papirüsünde tanımlanmıştır. Alopesi terimini ilk olarak Hipokrat kullanmıştır. İlk morfolojik tanımlama M.S 30'lu yıllarda Cornelius zamanında yapılmıştır. Sonraki yıllarda hastalık için *Alopecia celci*, *Alopecia circumscripta*, *Johnstone's alopecia*, *Porrigo decalvans*, *Wilson's accidental baldness*, *Hutchinson alopecia circumscripta*, *Sabouraud's pelade*, *Teigne pelade* gibi çok çeşitli isimler kullanılmıştır (30).

Günümüzde kullanılan *alopeci areata* terimini ise ilk kez Sauvage 1708 yılında kullanmıştır. Ondokuzuncu yüzyılın büyük dermatopatologlarından olan Unna, AA tanısında önemli ipuçlarından biri olan ünlem işareti bulgusunu tanımlamıştır. AA insidansı, ilk olarak Duckworth tarafından 1863 yılında % 2-2.5 olarak bildirilmiştir (30).

PubMed’de bulunan en eski yazı 1875 yılına aittir ve The British Medical Journal’da yayınlanmıştır. Yazıda James H. Stowers, AA ile ilgili deneyimlerinden ve amonyak ile tedavisinden bahsetmektedir.

2.2 Epidemiyoloji

AA dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %0.7 ile %3.8’sini oluşturur (31,32). Amerika birleşik devletlerinde genel popülasyonda görülme sıklığı %0.1 ile %0.2 arasındadır (3) ve yaşam boyu gelişme riski %1.7’dir (33). Cinsiyetler arasında eşit oranda görülmesine rağmen (34), bazı çalışmalarda erişkin hastalarda erkek predominansı izlenmiştir (35,36). Türkiye’de erkek/kadın oranı 1.6:1’dir (36). Pediyatrik vakalar hastaların %20’sini oluşturmaktadır (37) ve hastaların %60’ının ilk bulguları 20 yaşından önce başlamaktadır (38). AA çocuklardaki dermatozların yaklaşık %6.7’sini oluşturarak en sık görülen deri hastalıkları içinde üçüncü sırada yer almaktadır (37). Asyalı hastaların %85.5’inde hastalık 40 yaş öncesinde başlamaktadır (32). Hastalığın prevalansı yaşamın ikinci ve dördüncü dekatları arasında artmaktadır (39).

2.3 Klinik bulgular

AA tüm saç veya kıl içeren bölgelerde görülebilmektedir ancak hastaların %90’ında skalp bölgesi tutulmaktadır (34). Hastalık yaygınlığı ve dağılım şekline göre sınıflanmaktadır (1,40). Hastalık tek veya multiple yamalar veya yaygın saç

kaybı olarak izlenebilmektedir. Hastalığın yaygınlığına göre sınıflamasında kısmi saç kaybı mevcut ise *yama*, saçlı derinin %100 saç kaybı var ise *alopeci totalis*, saçlı deri ve tüm vücut kıllarında %100 kayıp izlenmekte ise *alopeci universalis* olarak tanımlanmaktadır. Hastaların yaklaşık %5'ini alopeci totalis veya alopeci universalis oluşturmaktadır (41).

AA sınıflamasında daha az kullanılan bir diğer sınıflamada ise saç dökülme paterni kullanılır. Bunların arasında retiküler bant şeklinde *ophiasis tip* AA ve pariyeto-temporo-okspital bölgede bant şeklinde saç kaybı vardır. İnvers ophiasis (*sasipho*) fronto-pariyeto-temporal bölgede bant şeklinde görülen nadir bir formdur (42).

Klasik AA lezyonları iyi sınırlı, oval veya yuvarlak, tamamen kıl kaybı izlenen pürüzsüz yüzeyi olan yamalardır (1). Deri normal görünümündedir ancak hafif veya orta şiddette eritem izlemek mümkündür (1,39). Lezyonun iç bölgesinde veya kenarlarında karakteristik “ünlem” şeklinde kıllar izlenebilir (34). Bunlar kısa, proksimal kısımda ince ve distal kısımlarında daha kalın olan saçlardır. Aktif ve ilerleyen hastalıkta lezyon kenarından saç çekildiğinde saçlarda kolay kopma izlenmektedir (1). İlginç bir şekilde hastalık başlangıcında beyaz saçlar etkilenmeyebilir ancak hastalık ilerledikçe beyaz saçlarda da dökülme izlenir (39). İyileşme sırasında yeni çıkan saçlarda erken dönemde hipo/depigmentasyon izlenebilir ancak zamanla repigmentasyon gelişir (39). Asemptomatik bir hastalık olmasına karşın nadiren saç dökülmesinden önce kaşıntı, yanma veya ağrı tarif edilebilmektedir (1).

Dermatoskopi ile AA'nın noninvazif incelenmesi mümkündür. Dermatoskopik incelemede 20-70 büyütme ile çok sayıda sarı nokta ve küçük yeni çıkan saçların shaftının görülmesi AA için karakteristik kabul edilmekle birlikte (43,44), sarı noktalar androgenetik alopeside de görülebilmektedir (45). Lezyon kenarındaki saçlar, özellikle ünlem işareti olan saçların incelemesinde yapı ve kütikül değişiklikleri izlenebilmektedir (46).

AA'lı vakalarda %7-66 oranında tırnak tutulumu görülebilir (47). Bu tırnak değişiklikleri tek, birden fazla veya tüm tırnaklarda görülebilir. En sık gözlenen bulgu, düzgün, ince ve yaygın şekilde pittingdir. Diğer tırnak değişiklikleri arasında Beau çizgisi, longitudinal çizgilenme, koilonişi, tırnağın incilmesi veya kalınlaşması, onikoreksis, onikomadezis, noktalı veya transvers lökonşi, kırmızı noktalı lunula ve trakionişi izlenir (1).

Bir doğum işareti olan şarap lekesi işaretinin (nevus flammeus) AA'lı hastalarda sık görüldüğü belirtilmektedir (48). Hatzis ve arkadaşları nevus flammeus varlığını AA seyrinin daha ciddi olabileceği yönünde bir gösterge olarak yorumlamışlardır (49). Kiremitçi ve arkadaşları 137 AA'lı hastada nevus flammeusu değerlendirdikleri bir çalışmada, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulmuşlar, alopesi totalisli 17 hastada (%17), alopesi universalisli 24 hastada (%64.8) nevus flammeus saptadıklarını bildirmişlerdir (50).

2.4 Ayırıcı tanı

Çocuklarda AA ayırıcı tanısında dışlanması gereken en önemli hastalıklar tinea kapitis ve trikotillomanidir. Tinea kapitiste inflamasyon ve kepeklenme mevcuttur. Nativ preparat tanıda yardımcıdır. Trikotillomanide düzensiz ve değişik lezyon şeklinin yanısıra, farklı boylarda koparılmış saçlar izlenir. Lezyonun tabanı AA'nın aksine pürüzsüz değildir, kıl folikülü çevresinde hemoraji görülür ve tırnak izleri olabilir (47).

Diffüz AA ve telogen effluviumun ayırımı güç olabilmektedir. Hastanın hikayesinde önemli ve şiddetli hastalık veya gebelik gibi telogen effluvium lehine bilgi olabilir. AA'da saçlar çekilerek incelendiğinde anagen saçlar, telogen effluviumda ise telogen saçlar izlenir. Gerekğinde biyopsi yapılarak histopatolojik değerlendirme yapılabilir. AA'nın ayırıcı tanısında yer alan diğer hastalıklar lupus eritematozus ve sekonder sifilizdir. Bu durumda serolojik testler ve histopatolojik bulgular hastalıkların tanısına yardımcı olur (47). Postmenopozal kadınlarda AA lezyonları frontal bölgede ise frontal fibrozan alopesi ile karışabilir. Bu hastalarda AA'nın aksine alopesik deride atrofi bulunmaktadır ve tanı için histopatolojik değerlendirme gereklidir (51). Ailede üniversal saç kaybı hikayesi varsa ayırıcı tanıda nadir görülen kalıtsal bir hastalık olan konjenital atrişia düşünülebilir (52).

2.5 Prognoz

AA'nın seyrini önceden tahmin etmek mümkün olmamakla birlikte hastaların yaklaşık %50'si tedavi almaksızın bir yıl içerisinde iyileşebilmektedir (40). Bununla birlikte hastaların çoğu hastalığı bir epizoddan daha fazla yaşamaktadırlar. Kötü prognozu gösteren en önemli faktörler, hastalığın yaygınlığı ve ophiasis formunun varlığıdır (53). Diğer etkileyen faktörler, uzun süre (53), atopi, aile öyküsü, eşlik eden otoimmün hastalığın varlığı, tırnak tutulumu ve hastalığın genç yaşta başlamasıdır (1). Çocuklarda hafif başlangıca rağmen zamanla şiddetli ilerleme izlenebilmektedir (54). Çocukluk dönemindeki olguların yaklaşık 1/3'ünde iyileşme ilk altı ay içinde, diğer 1/3'ünde ilk beş yıl içerisinde olur. Kız çocuklarında prognoz genellikle erkeklerden daha iyidir. İyileşme oranı hastalık süresi ile ters orantılıdır (55). Olguların yarısından fazlasında beş yıl içinde nüks olur. Postpubertal dönemde başlayan olgularda spontan iyileşme eğilimi daha fazladır (56). Alopesi totalis ve universalis formunda tam iyileşme olasılığı %10'dur (57).

2.6 İlişkili anormallikler

Tırnak tutulumu hastaların %7 ile %66 arasında görülebilmektedir (58). En sık görülen değişiklik pitting olup (58,59), diğer değişiklikler arasında trakionişi, Beau çizgileri, onikoreksis, trakionişi, onikomadezis, koilonişi, punktata veya transvers lökonişi ve lunulada kırmızı noktalanma bulunmaktadır (1).

AA'da tırnak dışındaki diğer ektodermal eklerde de farklılıklar gözlenmiştir. Yağ bezi hacminde azalma, epidermal kalınlaşma, ter bezi sayı ve fonksiyonunda azalma bildirilmiştir (60,61).

AA diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir. En sık %8-28 oranıyla tiroid otoimmün hastalıklarıyla birlikte görülür (62). Tiroid oto-antikorlarının varlığı AA şiddeti ile korele bulunmamıştır (63). Bununla birlikte AA'sı olan hastaların %3-8'inde vitiligo görülmektedir (64). AA'ya eşlik eden diğer hastalıklar arasında Down sendromu, Addison hastalığı, kronik hipoparatiroidizm, mukokutanöz kandidiazis ve otoimmün adrenal yetmezlik gibi bulguları olan otozomal resesif otoimmün poliglandular sendrom tip I (APS-1), pernisiyöz anemi, psoriasis, lupus eritematozus, çölyak hastalığı, ülseratif kolit ve multipl skleroz vardır. Daha nadir görülen bu otoimmün hastalıklar, alopesi totalis ve universalis ile daha fazla ilişkilidirler (65). AA'lı hastaların ailesinde diabetes mellitus tip 1 sıklığı fazla olmasına rağmen hastaların kendisinde normal popülasyon ile karşılaştığında daha düşüktür (66).

AA'da psikiyatrik morbidite yüksektir ve genellikle anksiyete ve duygudurum değişikliği şeklinde olmaktadır (67).

Bir çalışmada hastaların oftalmolojik muayenesinde %51'inde asemptomatik lens opasiteleri ve %41'inde fundus değişiklikleri izlenmiştir (68).

2.7 Araştırma

Hastalığın tanısı klinik bulgularla konulur. AA'lı hastalarda rutin laboratuvar inceleme önerilmemektedir. AA'da tam kan sayımı, demir, demir bağlama kapasitesi (DBK), ferritin, vitamin B12, folik asit, serbest T3 (sT3), Serbest T4 (sT4), tiroid simule edici hormon (TSH), anti-Tiroglobulin (anti-T), anti-mikrozomal antikor (anti-TPO) ve anti nükleer antikor (ANA) değerlerinin seviyelerinin normal olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (47,69,70). Öte yandan hastalığa eşlik edebilecek hastalıklar açısından değerlendirmek için tetkikler yapılabilir. Yaşlı hastalar, uzun süre şikayetleri devam eden hastalar, kadınlar, persistan yamaları olanlar ve totalis/universalis formunda olanlarda tiroid bozuklukları daha sık izlenir (65).

2.8 Patoloji

AA'da kıl büyüme siklusunda bozukluklar vardır. Anagen saçlar erken telogen fazına girebilir veya distrofik anagen fazında kalabilmektedirler (71). Hastalığın süresine göre histopatolojik görünüm değişir (72). Ancak tüm evrelerde tutulan bölgede eozinofil sayısında artış izlenebilir (73,74).

Akut dönemde, anagen foliküllerin çevresinde peribulbar lenfositik infiltrasyon izlenir (72). İnfiltrat hücreleri CD4 ve CD8 pozitif T lenfositler olup aktif hastalıkta CD4/CD8 oranı daha yüksektir (75). İnfiltrasyonun sonucu olarak kıl folikülün içinde ve etrafında ödem, mikrovezikülasyon, apoptoz, nekroz, makrofajlar ve yabancı cisim dev hücreleri izlenebilir (76). Kök kılıfı ve kıl

matriksi lenfositler tarafından infiltre olur ve kıl pigment inkontinansı, keratinosit nekrozu ve vaküoler hasarı izlenebilir (34,77). Fokal matriks hücre vakuolizasyonu ve nekrozu, sık görülmeyen ancak AA için karakteristik olan bir bulgudur (78). Ultrastrüktürel çalışmada keratinosit dejenerasyonun, matriks hücrelerinin katmanlarını etkilediği izlenmiştir (79). Anagen duraklaması ve ardında hemen katagenin takip edilmesi sonucunda kıl shaftları güçsüzleşip deri yüzeyinde kırılmalarına sebep olmaktadır. Telogen fazına girdikten sonra kıl biraz daha uzayıp tipik ünlem işareti saçını oluşturmaktadır (76). Trikomalazi ve incelmış kıl shaftı sonucunda çok sayıda saçın dökülmesi izlenir (78). İnflamatuvar skatrisyel alopesiye karşılık, AA'da kıl folikülü kök hücre bölgesinde ve istmus çevresinde inflamatuvar infiltrat az veya yoktur. Bu durum AA'da kıl foliküllerinin hasara uğramamasını açıklamaktadır (39).

Subakut evrede çok sayıda katagen saç izlenir (76). Katagen/telogen oranı artmıştır ve genellikle tüm saçların %50'sinden daha fazladır (78). Foliküllerin içinde ve etrafında hafif inflamasyon izlenebilir (76).

Kronik evrede belirgin foliküler minyatürizasyon vardır. Terminal/vellus kıl oranı azalmış olup genellikle 1:1'dir (76). Minyatürize anagen folikülleri, vellus kıllara göre daha derinde yerleşmektedirler (78). Kronik evre nanogen foliküllerin varlığı ile karakterizedir. Nanogen faz, terminal folikül ve anagen vellus foliküllerin arasındaki dönemdir (34). İnflamasyon genellikle yoktur ancak bulunduğu da papiller dermiste olup minyatürize folikül çevresinde izlenir (76).

İyileşme evresinde, terminal/vellus oranı normale dönüp, anagen kılların yüzdesi artar ve çok hafif derecede inflamasyon izlenir (76). Foliküllerin toplam sayısı normal deriye göre değişmez veya hafif azalma olabilmektedir (78,80).

Eozinofiller AA'nın tüm dönemlerinde tespit edilir. Bu bulgu özellikle peribulbar lenfositik infiltrat olmayan biyopsi örneklerinde tanıda yardımcıdır (73).

AA'da histopatolojik olarak belirlenen değişiklik klinik olarak görülenden daha fazladır. Bu değişiklikler hastaların normal görünümlü saçlı derisinde de bulunabilmektedir. Saçlı derisinde AA lezyonu bulunan hastaların normal görünen üst kol derisinden alınan örneklerde de, foliküller çevresinde ve yağ bezlerinin lobları arasında hücre infiltrasyonu olduğu görülmüştür (48,81).

AA histopatolojik olarak androjenik alopesi, telogen effluvium, trikotillomani ve sifilitik alopesiden ayrılmalıdır. Androjenik alopeside lenfosit infiltrasyonu olmadan kıl minyatürizasyonu izlenir ve fibröz traktlarda pigment inkontinensi yoktur. Telogen effluviumda, anagen/telogen oran azalmıştır ancak minyatürizasyon izlenmez ve kıl folikül sayısı normaldir. Trikotillomani boş anagen foliküller, çok sayıda katagen kıllar, trikomalazya ve folikül infundibulumunda pigment artıklarıyla karakterizedir (1). Sifilitik alopesiyi histopatolojik olarak AA'dan ayırmak zordur. Plazma hücrelerine eşlik eden eozinofillerin çok az olması veya hiç olmaması, istmus ve peribulbar bölgede çok fazla lenfosit olması sifiliz lehine iken, peribulbar eozinofillerin varlığı AA'yı düşündürür (82).

2.9 Etyopatogenez

2.9.1 Kıl büyümesi

İnsan vücudunda hayat boyu siklik şekilde değişime uğrayan tek organ kıl folikülüdür (83,84,85). Anagen fazında çok hızlı büyüme, pigmentasyon ve kıl shaftı üretimi yapılmaktadır. Saçlı deride anagen 1-8 yıl devam etmektedir. Katagen fazında apoptoz izlenir ve organ yaşlanması olur. Bu faz birkaç hafta sürer. Sonra anagen fazına tekrar girmeden önce, telogen fazında dinlenme olur (84,85). Bu faz saçlı deride birkaç ay sürer. Bu dönüşüm, kılların bulbus bölgesinde bol sayıda bulunan keratinosit ve melanosit kök hücrelerin sayesinde gerçekleşmektedir. Bu fazların döngüsü hormonlar, sitokinler, transkripsiyon faktörleri ve reseptörleri tarafından kontrol edilmektedir. Bu dengenin korunmasında endokrin, parakrin ve otokrin yolların önemli rolü vardır. (84, 85,86,87). Ekzogen faz, saçların siklusun sonunda kontrollü bir şekilde dökülmesine verilen isimdir. Bu faz sağlıklı kişilerde, bir sonraki anagen faz sırasında yeni kıl yapılırken olmaktadır. AA'da bu olay anagen faz öncesinde olmaktadır ve kenogen olarak adlandırılmaktadır (88). Bu nedenle de boş kıl folikülleri izlenir. Kıl folikülü siklusu ve rejenerasyonu kök hücreler sayesinde ancak kıl üretimi ve pigmentasyonu bu kök hücrelerin gen ekspresyonuna bağlıdır (76,89).

AA'da kıl büyüme siklusunda değişiklikler izlenir. Değişikliğin yeri ve boyutu hastalığın şiddeti, süresi ve paterni ile ilişkilidir. AA'daki inflamatuvar atağın hedefi, anagen kıl matriksinde varolan hızlı proliferasyon olan keratinositler ve

melanositlerdir (76,89). İlk olarak, anagen fazda inflamasyon izlenir ve kıllar distrofik anagen fazında kalır, bu durumda etkin kıl üretimi olmaz ve kıl yapısı bozulur (90). Daha şiddetli inflamasyon varlığında, foliküllerin telogen fazına girmeleri güçleşir ve kısa multipl anagen-telogen döngüleri izlenebilir (90,91). Kronik evrede, foliküller telogen fazda kalır ve anagen büyüme fazına girmeye eğilim göstermezler (76, 90, 91).

2.9.2 Kıl folikülü immünobiyolojisi

Kıl foliküllerinin en önemli immünolojik özellikleri, bağışıklık sisteminden izole bir ortamda olmaları ve intrafoliküler oto-antijenlerin dış ortam ile temas halinde olmamalarıdır (92,93,94). Bu dokunulmazlığın antijeni CD8+ hücrelerine sunmak için gerekli olan yüzeyel moleküllerin eksikliği veya azlığı ya da lokal immünoinhibitör sinyaller ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (92,93,94,95). Bu dokunulmazlığın fizyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen bazı oto-antijenlerin güçlü bir şekilde immünojenik olup vitiligo ve halo nevüs gibi hastalıklarda etkili oldukları bilinmektedir. Vücutta bağışıklık sistemine karşı dokunulmazlığı olan merkezi sinir sistemi ve fetal trofoblast gibi diğer organlar, MHC klas I moleküllerinin down regülasyonu, kıl folikülü oto-antijenlerinin CD8+ hücrelerine sunma olasılığını azaltmaktadır (92,93). Ancak doğal öldürücü (NK) hücreleri MHC klas I negatif hücrelere saldırmaya yatkın olup, kıl folikülünde MHC klas I moleküllerinin azalması NK hücreleri tarafından elimine olma riskini arttırmaktadır (96). Bu tehlikeyi azaltmak için, sağlam kıl folikülleri

NK hücre reseptörlerini (NKG2D) aktive eden ligandların ekspresyonunu azaltıp, NK ve T hücrelerinin fonksiyonunu inhibe eden Transforming growth faktor β 1 ve β 2 (TGF), alfa melanosit stimule edici hormon (α -MSH), ve makrofaj migrasyon inhibitör faktörü gibi maddeler salgılamaktadırlar (83,95,96,97,98,99,100).

2.9.3 Alopesi areatada otoimmün aktivite

AA'nın patogenezi ve saç kaybına sebep olan moleküler mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Geçmişte hastalığın enfeksiyöz veya nörotrofik orijinli olduğu düşünülmekte idi (101). Yeni çalışmalarda hastalığın inflamasyon sonucu olduğu gösterilmiş olup otoimmünitenin de gelişimde rolü olabileceği düşünülmektedir (17,18,102). AA etyolojisinde otoimmün patogenezi düşündüren farklı kanıtlar mevcuttur:

- i. Bunlardan en önemlisi AA'nın otoimmün hastalıklar ile ilişkisidir (62). Türkiye'de yapılan bir çalışmada AA'lı hastaların %13.6'sında çeşitli otoimmün hastalıklar ile birliktelik gösterilmiştir (103). Bir çalışmada AA'lı hastalarda tiroid hastalığının %2.3, vitiligonun ise %4.1 oranında görüldüğü bildirilmiştir (32). Başka bir çalışmada ise 736 AA'lı hastada tiroid hastalığı sıklığı %8 iken, kontrol grubunda %2 olarak bulunmuştur (64).

- ii. Foliküllerin iç kısmında ve etrafında lenfositlerin varlığı ve immünsupresan ilaçlar ile tedavi edilebilmesi de otoimmün hipotez ile uyumludur (19).
- iii. Makrofajlar ve Langerhans hücreleri gibi antijen sunan hücrelerin distrofik foliküllerin iç ve etrafında infiltrasyonu da bu hipotezin lehinedir (17). Muhtemelen kıl folikülünde olan bir oto-antijen, antijen sunan hücreleri bölgeye çekmektedir.

Kıl folikülü epitelindeki anormal MHC tip I ve II antijenleri AA'daki proinflamatuvar durumu açıklayabilir (19). Ayrıca intersellüler hücre adhezyon molekülü ve endotelyal hücre selektin gibi proinflamasyon belirteçleri olan maddelerin kıl folikülü yanındaki damarlarda arttığı gösterilmiştir. Hastaların periferik kanında da kıl folikülüne karşı spesifik IgG formunda oto-antikorlar saptanmıştır (17,47). AA hastalarının serumunda, kıl folikülüne karşı dolaşan antikorlar sağlıklı kişilere göre daha sık ve daha yüksek oranda bulunmaktadır. Buna rağmen in vivo çalışmalarda antikor bağlanması gösterilememiştir (7,34,39). Pigmente saçların daha çok etkilenmesi nedeniyle AA'da foliküler melanositlerin olası hedef olabileceği de düşünülmektedir (2,7).

Yapılan bir çalışmada AA'lı hastaların %100'ünün serumunda pigmente kıl foliküllerine karşı antikor tespit edilirken aynı antikorlar kontrol grubunda sadece %44 oranında tespit edilmiştir (104). Yapılan başka bir çalışmada AA'lı hastalarda birçok anagen kıl folikülü yapısına karşı yüksek seviyede otoantikor tespit edilmiştir. Epidermal keratinosit ve melanositlerde gösterilemeyen, ancak

kıl folikül keratinosit ve melanositlerinde eksprese edilen bazı antijen ve bu antijenlere karşı oluşan otoantikorlar AA'lı hastalarda yüksek seviyelerde bulunmuştur. Öte yandan AA'lı hastalarda kıl foliküllerine karşı antikor cevabı heterojen olarak bulunmuştur. Bundan dolayı farklı hastalar farklı kıl folikül yapılarına karşı farklı paternde antikor geliştirirler. En sık hedeflenen yapılar arasında dış kök kılıfı, matriks, iç kök kılıfı ve kıl shaftı vardır (77,105).

Otoantikorların patogenezele doğrudan ilişkili olmadığı (106,107) ancak AA'nın T lenfositler ile meydana gelen otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. T lenfositlerin aktivasyonu için otoantijenler gereklidir (108). Hücrel immünite ile ilgili araştırmalar periferik kandaki bulgular üzerine yoğunlaşmıştır. Birçok çalışmada, dolaşan T-süpresör hücre sayısının azaldığı, total (CD3+) T lenfosit ile yardımcı T (Th) (CD4+) hücre sayısının normal olduğu saptanmıştır (1,64,106,107,109). Otoimmünite ile ilgili en güçlü direk bulgu, anagen kıl foliküllerinin intrafoliküler ve peribulbar bölgelerinde gözlenebilen T lenfositler, makrofajlar ve Langerhans hücrelerinin görülmesidir (1).

Kıl kaybı ile birlikte intrafoliküler bölgede CD8+ ve perifoliküler bölgede CD4+ lenfositik infiltrat izlenir. Ultrastrüktürel incelemede, kıl bulbusunda prekortikal keratinosit ve melanosit dejenerasyonu izlenen bu yapıların immün atak için hedef olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular AA'nın etyolojisinde insan lökosit antijen (HLA) DR veya HLA-ABC tarafından sunulan antijenlere karşı T lenfosit aracılı, organ spesifik, otoimmün bir süreci akla getirmektedir (110).

2.9.4 Alopesi areatada hayvan modelleri

AA araştırmalarında iki farklı kemirgen kullanılmaktadır: Dundee deneysel alopesik sıçanı (DEBR) ve C3H/HEJ faresi (90,111,112).

Hayvan deneylerinde AA fenotipinin bir veya daha fazla dominant allenin kontrolü altında olduğu, histolojik olarak foliküllerin içinde ve etrafında CD4+ ve CD8+ T hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler bulunduğu belirlenmiştir (17,90,111,112,113,114).

Hayvan modellerinde yapılan fonksiyonel çalışmalar hastalığın otoimmün hipotezini desteklemektedir. Spontan olarak AA hastalığı olan hayvandan alınan deri, sağlam hayvana greft yapıldığında, alıcı olan hayvanların tamamında AA izlenmiştir (115). Greftten sonra anagen foliküllerde inflamasyon izlenir ve kıl dökülmesi haftalar sonra başlar (112). T hücre blokajı ve inflamatuvar olaya dahil olan reseptörlerin bloke edilmesi ile folikül infiltrasyonu ve kıl kaybı önlenebilmektedir (116,117).

AA'lı hayvandan alınan deri, şiddetli kombine immünyetmez (SCID) fareye greft yapıldığında, CD4+ ve CD8+ hücrelerin yokluğunda, greft bölgesinde yeni kıl çıkışı izlenmiştir ve alıcıda kıl kaybı izlenmemiştir (115). Bu bilgi CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin saç kaybı mekanizmasında önemli olduklarının güçlü kanıtıdır. Ayrıca AA'lı olan C3H/HEJ ve DEBR deneklerinde CD4+ ve CD+8 T hücrelerine karşı monoklonal antikorlar kullanarak kısmi iyileşme izlenmiştir (17,19,118). Hasta farenin lenfositlerinin sağlam farenin derisine enjekte edilmesi ile hastalığın indükte olduğu görülmüştür. CD8+ hücre enjekte edilen bölgede

hızlı bir şekilde alopesik yama oluşmaktadır. CD4+ hücre enjekte edilen bölgede alopesi gelişmezken bu hücreler diğer bölgelerde birkaç hafta içerisinde çok sayıda alopesik alanın oluşmasını uyarırlar. CD8+ hücreler saç kaybının direkt modülatörü iken, CD4+ hücreler klasik yardımcı rolünü oynamaktadırlar (119).

AA'lı insan derisi SCID faresine greft yapıldığında yeni kıl çıkışı farkedilmiştir. Hastanın CD4+ ve CD8+ hücreleri fareye nakil edildiğinde kıl kaybı izlenmiştir (120). Bu hastalık modelleri hastalığın patofizyolojisinin, kullanılan tedavilerin etki mekanizmalarının anlaşılmasına ve aynı zamanda yeni tedavilerin geliştirilmesinde yardımcı olmaktadır (121,122,123).

2.9.5 Sitokinler

Sitokinler, hücre proliferasyonunu ve inflamasyonu düzenleyen immünmodülatörlerdir (34,124). AA'da, otoimmünite gelişmesine neden olan MHC ekspresyonuna travma, nörojenik inflamasyon veya enfeksiyöz ajanlar aracılığıyla ortaya çıkan sitokinlerin neden olduğu düşünülmektedir (2,48,125).

İnterlökin-1 (İL-1), inflamatuvar yanıtın oluşumunda bulunan primer sitokindir ve kıl dökülmesinde önemli bir tetikleyici olarak suçlanmıştır (34,39,124). Şiddetli AA ile İL-1 reseptör antagonisti (İL1RN) ve bunun homoloğu İL1F5 polimorfizminin ilişkili olduğu bildirilmiştir (39). Yapılan bir çalışmada İL-2'in AA ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (126).

Epidermal keratinositlerden üretilen İL-1 α , İL-1 β ve TNF- α kıl foliküllerinin büyümesini inhibe ederler ve in vitro olarak AA benzeri değişiklik yaparlar (1,127). Th hücreler de sitokin üretirler ve buna göre de iki alt gruba ayrılırlar. Th1 hücreler interferon γ (İFN- γ) ve İL-2, Th2 hücreler ise İL-4 ve İL-5 üretirler (1). AA hastalarının lezyonlu derilerinde in situ İFN- γ , İL-2 ve TNF- α gibi inflamatuvar T hücre sitokinlerinin gösterilmesi, Th1 sitokin profilini işaret etmektedir (128). AA'lı hastalarda saçlı derinin etkilenen bölgelerinde, Th1 tip ve İL-1 β 'nin ekspresyonu tespit edilmiştir (1,124). İnterlökin-5, İL-6 ve İL-16'nın AA patogenezi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (129,130).

2.9.6 Nöropeptidler

Substans-P, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) ve vazoaaktif intestinal peptit immünmodülatör nöropeptitlerdir (2). Kutanöz sinirlerden üretilen nöropeptitlerin derideki inflamasyonda rolü olduğu gözlenmiştir (2,131).

Kutanöz sinirlerden salgılanan CGRP, mast hücre degranülasyonunu ve immünsüpresif sitokinler olan TNF- α ve İL-10'un salınımını uyarır. CGRP aynı zamanda, kıl siklusunda önemli olabilecek kutanöz vasküler ağının kuvvetli vazodilatörüdür. AA'da CGRP eksikliğinin rolü olabileceğine dair kanıtlar vardır. Lezyonlu bölgelerde kutanöz CGRP ve substans-P seviyeleri düşük bulunmuştur. CGRP eksikliğinde, artmış immün yanıt ve vazokonstrüksiyon meydana gelir ve bu iki olay da AA patogenezinde rol oynar (2).

2.9.7 Alopesi areatada genetik

Genetik faktörlerin AA'nın patogeneğinde katkısı olduğu düşünölmektedir. Aile öyküsü, AA'nın erken başladığı olgularda daha belirgindir. İlk alopesik plağı 30 yaşından önce gelişenlerde aile anamnezi %37 oranında iken, 30 yaşından sonra gelişenlerde %7.1 olarak saptanmıştır (132). Ayrıca AA'nın ikizlerde görölmesiyle ilgili birkaç vaka bildirilmiştir. Monozigot ikizlerde AA'nın görölmesi genetik kalıtımı düşöndürmüştür. Bu ikizlerde hastalık başlangıç zamanı ve paterni benzerdir (133,134). Bazı hastalarda aile öyküsünün bulunması da genetik kalıtım lehinedir. Çeşitli çalışmalarda bu oran %4-28 şeklinde bildirilmiştir (102).

Gen ilişkilendirme çalışmalarda HLA genlerinin AA'da rolü olduğu gösterilmiştir. Çeşitli kohort çalışmalarda klas I (A,B ve C) HLA tiplerinde ilişki saptanmıştır (17). MHC (HLA) klas I molekülleri tüm hücrelerde var olup, CD8+ T hücrelerine antijen sunmaktadırlar. AA'lı hastaların kıl foliküllerinde belirgin HLA gen ekspresyonu izlenmiştir (19).

HLA klas II ve AA arasında bulunan ilişki daha güçlüdür. HLA II antijenleri esas olarak immün sistem hücrelerinde eksprese edilirken, hasar sonrasında bazı non-immün hücrelerin üzerinde de ortaya çıkmaktadırlar ve antijenik peptidleri CD4+ hücrelere sunmaktan sorumludurlar. AA'da etkilenmiş foliküllerde belirgin HLA II ekspresyonu görölmektedir. Çalışmalarda DQB1*03 ve DRB1*1104 allelleri AA için yatkınlığa neden olduğu gösterilmiştir (20). Bu bilgiler HLA II genlerinin ve CD4+ T hücrelerine antijen sunma mekanizmasının

AA hastalığının başlaması ve ilerlemesinde katkısı olduğunu göstermektedir. HLA dışı genlerle ilgili çalışmalarda multiple genler ile ilişki saptanmıştır (101).

Genom boyu tarama çalışmalarının verileri ise çelişkilidir. Farelerde yapılan linkage analizlerinde AA'nın kompleks poligenik nitelikte olduğu gösterilmiştir (135). Fare kromozom 17, 9, 8 ve 15 de olan dört interval (Alaa1, 2, 3, ve 4)'de olan genomlerde AA yatkınlık genleri bulunmuştur (135). Bu genler insanın genomunda benzer genler ile karşılaştırılabilirler ve özellikle Alaa1 bölgesi MHC geni ile ilişkilidirler. Diğer benzer insan genler ile karşılaştırma çalışmaları devam etmektedir.

Down sendromlu hastalarda AA %8.8 oranında ve APS-1'li hastalarda ise yaklaşık %30 oranında görülmektedir (39). AA'nın Down sendromunda görülme sıklığının yüksek olması ve APS-1 ile ilişkisinin güçlü olması sorumlu genlerin kromozom 21 üzerinde olabileceğini düşündürmüştür (1,39,136), ancak bu konuda yapılan yeterli genetik çalışma yoktur.

Multiple AA'lı hastası olan ailelerde de genom boyu çalışma yapılmıştır. Kromozom 6, 10, 16 ve 18'de bulunan intervallerde potansiyel AA yatkınlık genleri bulunmuştur (137). Bu çalışma kromozom 6'daki HLA bölgesinin AA ile ilişkili olduğunu doğrulamış ancak HLA bölgesinin dışında bulunan 6q.23.3 gen ile de ilişki saptanmıştır. AA'lı hastaların ve DNA bankası bilgilerinin kullanıldığı bir çalışmada Petukhova ve arkadaşları, NKG2D'yı aktive eden 6q lokusunda olan UL 16 binding protein (ULBP) geni ile AA ve bazı otoimmün hastalıklar arasında ilişki saptamışlardır (138).

2.9.8 Emosyonel stres

Stres yaygın bir şekilde tetikleyici faktör olarak düşünülmesine rağmen, bu ilişkiyi tam olarak ortaya koyan çalışmalar yoktur (139,140,141). Bazı çalışmalarda AA başlangıcı öncesinde, ilişkili stresli hayat şartları bulunmazken (142,143), diğer çalışmalarda anlamlı ilişki bulunmuştur (4,67,144). Yapılan birçok çalışmada AA'lı hastalarda anksiyete, depresyon ve saldırganlık gibi psikolojik durumların sağlıklı kişilere göre daha fazla izlendiği gösterilmiştir (140,142,143,145).

2.9.9 Alopesi areata ve oksidatif stres

Serbest radikal bir veya birden çok ortaklanmamış elektron içeren bir maddedir ve bu elektron atomik veya moleküler yörüngede tek başına bulunur. Ortaklanmamış elektronun bulunması o maddenin manyetik bir alana çekilmesine veya maddenin son derece reaktif olmasına neden olur. Serbest radikaller, radikal olmayan bir atom veya molekülden bir atom çıkmasıyla ya da radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar. Dolayısıyla yörüngelerinde çiftlenmemiş tek elektron taşıyan atom ya da moleküllere serbest radikal denir. Biyolojik sistemlerde serbest radikalın en önemli kaynağı oksijendir (146).

Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek veya mevcut radikalleri ortadan kaldırarak hücrenin zarar görmesini engelleyen ve yapısında genellikle fenolik fonksiyon taşıyan moleküllerdir. Vücutta kalkan görevi yapan bu kimyasal bileşiklerin özelliği, kendi elektronlarını vererek serbest radikalleri

nötralize etmeleri ve bu sırada serbest radikal haline gelmemeleridir. Antioksidanların insan sağlığındaki yerini belirleyen en önemli faktörler kimyasal yapıları, çözünürlükleri, yapı/aktivite ilişkileri ve doğal kaynaklardan elde edilebilmeleridir (146,147).

Normal vücutta oksidan ve antioksidan aktivite arasında denge vardır. Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır (146,148). Reaktif oksijen türevleri (ROT)'nin üretimi antioksidan kapasiteyi aşması sonucu hücre moleküllerinde oksidatif hasar oluşmaktadır. ROT'lar aşırı üretilmeleri halinde ise toksiktirler ve hücrelerdeki lipidleri, proteinleri ve DNA'yı oksitleyerek DNA modifikasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açmaktadırlar (149).

Hücre zarında bulunan ve satüre olmamış yağ asitlerden oluşan lipidler en hassas moleküllerdir. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı, lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve zararlıdır. Serbest oksijen radikallerinin membran lipidleri ile etkileşmesi zincirleme reaksiyonlarla devam eden lipid peroksidasyonunu başlatarak membran yapısının bozulmasına, permeabilite artışına, hücrenin iyon gradientinin sürdürülememesine ve doku hasarına yol açabilir (146,150,151,152). Lipid peroksidasyonunun son ürünü ve en iyi göstergesi olan madde MDA veya Tiyobarbiturik asit reaktif substans (TBARS)'tir.

NO'nın normal fizyolojik seviyelerde vücutta farklı fonksiyonları vardır. NO düzeylerinde patolojik ve inflamatuvar durumlarda belirgin artış izlenmektedir. NO, argininden nitrik oksit sentetazlar tarafından sentezlenir (153,154). Lipid zarlardan kolaylıkla hücre içine geçmekte, hem hidrofilik hem de lipofilik özellik taşımaktadır (153,155). Yüksek konsantrasyonda oksijen veya süperoksit ile reaksiyona girerek diğer reaktif azot-oksijen türleri oluşturmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda vazodilatatör etkinlik göstermektedir (153,156,157). NO, oksidatif stres ölçümü için önemli bir parametredir (25).

ROT'ların potansiyel hasarına karşı korumak için vücutta zengin bir antioksidan ağı oluşmuştur. Antioksidanlar enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidan moleküller olarak iki gruba ayrılır. Enzimatik antioksidanlar SOD, GPx ve katalaz (CAT)'dır. SOD, süperoksit radikallerini daha az reaktif olan hidrojen peroksit ve moleküler oksijen formuna çevirir. GPx, vücutta hidrojen peroksitin ve lipid hidroperoksitlerin detoksifikasyonunda görev alır. CAT ise hidrojen peroksit miktarının arttığı koşullarda devreye girerek büyük bir spesifikle bu molekülü suya çevirir ve oksijene parçalar. SOD ve GPx bu antioksidan sistemin en önemli üyeleridirler (26,27). Enzimatik olmayan antioksidan moleküllerin arasında ürik asit, askorbik asit, E vitamini, karotenoidler ve albumin vardır (149).

ROT'ların yüksek düzeyleri ve antioksidan sistemin yetersizliği ile gelişen oksidatif stresin inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açması inflamatuvar deri hastalıklarının patogeneğinde oksidatif stresin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Aralarında psoriasis, akne vulgaris, vitiligo ve allerjik kontakt

dermatit gibi hastalıkların olduğu pek çok deri hastalığında oksidatif stresin rolü olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (22,149,158,159).

AA lezyonlarının histopatolojik incelemesinde erken dönemde foliküllerin çevresinde peribulbar lenfositik infiltrasyon görülür (72) ve infiltrasyon nedeniyle kıl folikülünün içinde ve etrafında ödem, mikrovezikülasyon, apoptoz, nekroz, makrofajlar ve yabancı cisim dev hücreleri izlenir. İyileşme evresinde, terminal/vellus oranı normale döner, anagen kılların yüzdesi artar ve çok hafif derecede hücre infiltrasyonu izlenir (76). İnflamasyonda İL-1 ve TNF- α gibi sitokinlerin rolü vardır. TNF- α 'nın mitokondriyal ROT üretimini uyardığı bilinmektedir (127). ROT ve peroksidasyon ürünlerinin, kıl foliküllerinde hücresel hasar ve apoptoza sebep olan otoantikorların üretiminin uyarılmasında rolleri olduğu düşünülmektedir (26).

AA'nın otoimmün bir hastalık olduğunu gösteren kanıtlara rağmen AA etyopatogenezinde aydınlatılamayan en önemli konu kıl büyüme siklusu sırasında veya sonrasında T lenfosit immün yanıtını tetikleyen otoantijenlerinin nasıl oluştuğudur (93,95,100,160,161). Oksidatif stresin AA patogenezindeki rolü son yıllarda az sayıdaki çalışmada araştırılmıştır.

Naziroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 37 AA'lı hastanın kanında TBARS, E vitamini, beta karoten ve GPx değerlerine bakılmış ve 34 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. AA'lı hastaların kan örneklerinde beta karoten düzeyleri ve GPx enziminin aktivitesi kontrol gruba göre belirgin olarak düşük izlenmiştir ve TBARS düzeyinin hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek

olduğu izlenmiştir. Dermal infiltrasyon ve inflamasyon sonucunda serbest oksijen radikallerin olduğu, antioksidan sistemin yetersiz olduğu için ROT'lara karşı yeterli savunma yapamadığını ve bu durumda lipid peroksidasyonu ürünü olan TBARS değerinde artış izlendiği düşünülmüştür (29).

Akar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10 AA'lı hasta ve 10 sağlıklı kişinin saçlı deri dokusunda TBARS, SOD ve GPx değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda AA'lı hastaların derisinde TBARS, SOD ve GPx değerleri kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Artmış TBARS değerleri lipid peroksidasyon göstergesi olup inflamasyon sonucunda serbest oksijen radikallerinin oluştuğuna işaret etmektedir. Artan ROT'lara karşı antioksidan SOD ve GPx enzimlerinin düzeyleri de artmıştır ancak bu artış yeterli olmayıp AA'lı hasta grubunda oksidatif stres izlenmiştir. AA'da görülen lipid peroksidasyonunun antioksidanlara yanıtı olmadığı düşünülmüştür (20).

Koca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24 AA'lı hasta ve 20 sağlıklı kişinin kan örneklerinde MDA, NO, SOD ve ksantin oksidaz (XO) değerlerine bakılmıştır. Hasta grubunda MDA, NO ve XO değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ve SOD değerleri anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Azalmış SOD ve artmış XO düzeyleri oksidatif strese sebep olup, artmış NO düzeyleri oksidatif hasar yaratmaktadır. Bu durumda lipid peroksidasyon ürünü olan MDA değerinin artmasına sebep olduğu düşünülmüştür (21).

Fattah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 AA'lı hasta, 25 akne vulgarisli hasta ve 25 sağlıklı kişinin kanında ve AA'lı hastaların 10'unda dokuda

MDA ve SOD değerleri karşılaştırılmıştır. AA'lı ve akne vulgarisli hastaların arasında anlamlı fark izlenmezken AA'lı hastalarda kontrol grubuna göre MDA değerlerinde anlamlı artış ve SOD değerlerinde anlamlı azalma izlenmiştir. Doku alışması yapılan 10 AA'lı hastanın kan ve doku MDA ve SOD değerlerinin arasında korelasyon izlenmiştir. The Severity of Alopecia Tool (SALT) skoru ve SOD değerlerin arasında ters korelasyon izlenirken SALT ve MDA değerlerin arasında eş yönlü korelasyon izlenmiştir. AA'lı hastalarda oksidatif stres ve lipid peroksidasyonun var olduğu ve sebebinin bozulmuş enzimatik antioksidan sistem olduğu ve oksidatif stresin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (22).

Mevcut çalışmalarda elde edilen veriler ışığında AA etyolojisinde oksidatif stresin kıl folikülünde hasar oluşturarak, dolayısıyla kıl folikülüne karşı otoantikör sentezine yol açarak primer ya da T hücre veya makrofaj infiltrasyonuna sekonder olarak mı (22) veya inflamatuvar sitokin salgılayarak (149) oluştuğu bilinmemektedir.

2.9.10 Atopi

AA'lı hastalarda atopi sıklığının arttığını bildiren birçok çalışma vardır. Atopi bulunan AA'lı olgularda hastalık daha şiddetli olabilmekte ve daha erken yaşta başlamaktadır. Bir çalışmada, hasta olmayan bireylerde %3 olan atopik dermatit insidansı AA'lı hastalarda %13, alopesi totalis ve alopesi universalis gibi klinik tiplerde ise %27 olarak bildirilmiştir (39,48).

2.9.11 Anormal melanositler ve keratinositler

AA lezyonlarında, melanositlerin normal dağılımı ve yapısal özelliklerinde değişiklikler görülmüştür. Bu değişiklikler özellikle kıl folikülü bulbusundaki melanositlerde izlenmiştir (46,55).

AA'da keratinositlerde intrinsek bozukluklar olduğu ve bilinmeyen bir uyararla kemotaktik ajanlar salgıladıkları ve kıl bulbusuna gelen T lenfositlerin de inflamatuvar olayları başlattıkları düşünülmektedir (55).

2.9.12 Enfeksiyon

Enfeksiyon 20. yüzyıla kadar AA etyolojisinde predominant faktör olarak görülmüştür. Diş hastalıklarının ve tonsillit gibi fokal enfeksiyonların AA'nın başlamasında rolü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (39,109). AA etyolojisinde sitomegalovirüs enfeksiyonu olasılığı olduğunu ileri süren çalışmaların hiçbirinde CMV enfeksiyonu ve AA arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (1,109,162,163).

2.9.13 Alopesi areata ve çevresel etkenler

Çevresel etkenler de AA gelişiminde etkili rol oynayabilirler. AA gelişiminde dış etkenlerin kümülatif etkilerinin hastalık başlangıcı, paterni ve şiddetini etkilediği öne sürülmektedir (17,164). Buna rağmen hala kesin olarak

herhangi bir tetikleyici çevresel etken bulunamamıştır. Farelerde soya çekirdeği yağı eklenmesinin AA için koruyucu etki gösterdiğinin belirlenmesi, diyetin AA'da etkili olabileceğini düşündürmüştür (112). Çeşitli çalışmalarda hormonal dalgalanmalar, enfeksiyöz ajanlar ve aşıların da tetikleyici faktör olduğu öne sürülmüştür (164,165,166).

2.10 Alopesi areata gelişiminde hipotezler

İmmünologlar tarafından öne sürülen otoimmün hastalık hipotezlerine (160,161,167,168) rağmen bu düşünce AA ile ilgili yazılarda dikkate alınmamıştır. Günümüzde daha çok kıl folikül bağışıklık dokunulmazlığının kaybolmasına ve kıl siklusunda uygunsuz foliküler antijenlerin sunulması üzerinde durulmaktadır. Anagen saçlar, bağışıklık dokunulmazlıklarını korurken, dokunulmazlık kırılmasına neden olan herhangi bir olay foliküler antijenler ile derinin bağışıklık sistemin karşılaşmasına sebep olmaktadır (93,95,100).

Diğer bir hipoteze göre foliküllerin dokunulmazlıkları geçicidir. Dokunulmazlık sadece anagen kıllarla sınırlı olup, kıllar katagen faza girdiklerinde belirgin apoptoz (169,170,171) ve hücre infiltrasyonu izlenmektedir (172,173). Bu nedenle saç siklusu sırasında kıl folikülü antijenleri ile temas mümkün olabilmektedir. AA hastalığı olmayan insanlarda ve hayvan modellerinde kıl folikül spesifik oto-antikorların da bu şekilde geliştiği öne sürülmektedir (77,104,118).

AA katagen faz sırasında bağışıklık sisteminin anormal uyarılması nedeniyle olabilmektedir. Langerhans hücreleri ve dendritik hücreler apoptoz sonucunda ortaya çıkan antijenleri bağışıklık sistemine sunabilirler (174,175,176). Katagen fazda bozukluk varsa, ilişkili infiltrasyonda antijenik peptidler ve uyarıcı maddeler ortaya çıkabilir ve immün yanıtı tetikleyebilir (17,112). Fare çalışmalarında deri infiltrasyonu ve saç dökülmesi öncesinde, lenf bezlerinde belirgin proinflatuar olaylar izlenmiştir (112,116,177).

2.11 Tedavi

AA hastaların çoğu için kozmetik bir sorun olup, özellikle genç kadınlarda ve çocuklarda ciddi psikolojik problemlere neden olabilir (125). AA için kullanılan tedavilerin hiçbiri kûratif değildir ve sadece hastalığı kontrol altına alırlar. Lokal tedaviler tedavi edilen bölgeyi kontrol altına alırken, alopesik plağın genişlemesini engelleyemezler (1).

AA'daki yoğun inflamatuvar süreç kortikosteroid (KS)'lerin en popüler tedavi ajanları olmalarını sağlamıştır. İnflamasyonu azaltmayı amaçlayan tedavilerin yanısıra minoksidil gibi saç büyümesini stimüle eden ilaçlar da tedavide kullanılmaktadır. Otoimmün inflamatuvar siklûsü kırmak için alternatif inflamatuvar yolları uyaran farklı metodlar denenmekte olup, son zamanlarda immün sistemi hedefleyen yeni tedaviler araştırılmaktadır (34,48).

Literatürde AA tedavileri ile ilgili yapılmış kapsamlı, randomize ve kontrollü çalışmalar azdır (178). Kanıta dayalı bilgilerin az olması,

dermatologlara hastaları için uygun tedavi metodunu seçme konusunda sorun yaratmaktadır.

Hastalık şiddeti ve yaygınlığını değerlendirmek amacı ile kullanılan, The Severity of Alopecia Tool (SALT) skoru, tedavi yanıtını değerlendirmek için de yararlı bir araçtır (179). Ayrıca hastanın kendi değerlendirmesi ve yaşam kalitesi endeksleri de tedavi yanıtının araştırmasında yardımcı olabilmektedirler. Dermatoskopi ile birlikte kullanılan yeni bilgisayar yazılımları da yeni çıkan saçların dansite ve çaplarının değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir.

2.11.1 İntralezyonel kortikosteroidler

İntralezyonel KS'ler (İLKS) AA tedavisinde 50 yıla aşkın süredir kullanılmalarına rağmen bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışma yoktur (178,180). Triamsinolon asetonid ile iki haftada bir toplam üç kez intralezyonel tedavi yapılan AA'lı hastaların %71'inde iyileşme izlenirken, izotonik normal salin ile enjeksiyon yapılan kontrol grubunda bu oran %7 olarak belirlenmiştir (181). Porter ve Burton tarafından triamsinolon asetonid ve daha az çözünür derivativesi olan triamsinolon heksasetonid ile yapılan çalışmada başarı oranları triamsinolon asetonid için %64, triamsinolon heksasetonid için ise %97 şeklinde bildirilmiştir (182).

İntralezyonel KS tedavisi saçlı derisinin %50'den daha az tutulum olan erişkin hastalarda birinci tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. İntralezyonel KS'lerin hızlı gelişen progresif ve şiddetli alopesilerde kullanımı uygun değildir

(183). Özellikle triamsinolon asetonid tercih edilmektedir. Triamsinolon asetonidin 2.5-10 mg/ml dozları kullanılabilir ancak en çok tercih edilen doz 5 mg/ml'dir. Yüz ve kaşlar için 2.5 mg/ml tercih edilir. İlaç 4-6 haftada bir, bir santimetre arayla 0.1 ml intradermal şeklinde enjekte edilir (184).

Yan etkileri arasında geçici deri atrofisi ve telanjiektazi vardır. Daha az miktarda ve daha uzun aralıklarla enjeksiyon yapılarak ve intra-epidermal enjeksiyondan kaçınılarak bu yan etkilerden korunmak mümkündür. Özellikle çocuk hastalarda enjeksiyon ağrısını azaltmak amacı ile uygulamadan 30-60 dakika önce topikal anestetikler kullanılabilir. Tedavinin altıncı ayında yanıt yoksa tedavi kesilmelidir (184). Bazı hastalarda KS direncinin sebebi, dış kök kılıfındaki tiyoredoksin redüktaz 1'in azalmasıdır (185). AA'nın triamsinolon asetonid ile intralezyonel olarak tedavisi sırasında anafilaksi gelişen vakalar bildirilmiştir (186).

2.11.2 Topikal kortikosteroidler

Yaygın lezyonlarda uygulanması kolay olan topikal KS'ler, yaygın saç dökülmesi olan hastalarda başlangıç tedavisi için uygun olan ajanlardır. Ayrıca uygulamanın ağrısız olması ve güvenlik aralıklarının geniş olması çocuklarda topikal KS'lerin uygulanmasını kolaylaştırmaktadır (34).

AA tedavisinde farklı formlarda topikal KS'ler farklı başarı oranlarıyla kullanılmaktadır. Yapılan randomize, çift kör ve kontrollü bir çalışmada desoksimeazon %0.25 krem alan hastaların %57.6'sı ve plasebo alan kontrol

grubunun %39.3'ünde iyileşme izlenmesine rağmen iyileşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (187).

Hafif-orta şiddetli AA'da yapılan çok merkezli, randomize, araştırmacı kör, kontrollü bir çalışmada betametazon valerat %0.1'lik köpük alan hastaların %61'inde %75 yeni saç çıkışı izlenirken, betametazon dipropiyonat %0.05 losyonu kullanan hastalarda bu oran %27 olarak saptanmıştır (188).

Tosti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, alopesi totalis/universalisi olan hastalara klobetazol propiyonat %0.05 merhemi tek taraflı oklüzyon şeklinde uygulayan hastaların %28.5'inde tama yakın iyileşme ve %17.8'inde uzun süreli yararlanım izlenmiştir (189). Klobetazol propiyonat %0.05 köpük ile yapılan randomize, kontrollü, çift kör bir çalışmada, ilaç alan hastaların %47'sinde %25'den fazla yeni saç çıkışı izlenmiş olup, hastaların %25'inde %50'den fazla yeni saç çıkışı izlenmiştir (54).

Farklı başarı oranlarına rağmen topikal KS'lerin AA tedavisinde yararlı olduğu düşünülmektedir. AA tedavisinde kullanılan topikal KS'lerin en önemli yan etkileri folikülit, telanjiektazi ve atrofidir. Tedavi kesildikten sonra hastalığın tekrarlama oranı %37-63 arasındadır (189,190).

2.11.3 Minoksidil

İlk olarak anti-hipertansif bir ilaç olarak geliştirilen minoksidil (2,4-diamino-6-piperidinopyrimidine-3-okside) hipertrikoz yan etkisi farkedilmesi

üzerine alopesi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Saç dökülmesi tedavisinde 20 yıldan uzun bir süre kullanılmasına rağmen etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Öne sürülen mekanizmalar arasında vazodilatasyon (191,192), anjiyogenez (193), hücre proliferasyonunun uyarılması (194,195) ve potasyum kanallarının açılması (196,197) vardır. Kıl folikülünün morfolojisini normalleştirdiği, anagen süreyi uzattığı ve minyatürize foliküllerin anagen foliküllere dönüşümünü uyardığı gösterilmiştir (198). Ayrıca minoksidilin bazı immüsupresif etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (199,200).

Minoksidilin en etkili formu %5'lik solüsyonudur (39). Bu %5'lik solüsyonu günde iki kez, birer ml uygulandığında, genellikle 12 hafta sonra %20-45 arasında değişen yanıt gözlenmekte, maksimum etkiye ise yaklaşık bir yıl sonra ulaşılmaktadır (1).

Genç hastalarda yanıt, yaşlı hastalara göre daha yüksektir (34). Erkek ve kadın tipi saç dökülmelerinin aksine AA tedavisinde minoksidilin sürekli kullanılması gerekmez ve ihtiyaç olduğu durumlarda aralıklı olarak kullanılabilir (198). Minoksidil AA'nın özellikle sınırlı formlarında başarılı bulunmaktadır (1). Alopesi totalis veya alopesi universalisi olan hastalar minoksidil tedavisine dirençlidir (34,200,201).

Price ve arkadaşları, çift kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada yaygın AA'lı hastalarda %3'lük minoksidil kullananlarda %63.6 ve plasebo alanlarda %35.7 oranında yeni saç çıkışı izlemişlerdir (202). Bununla birlikte minoksidil kullananlarda kozmetik olarak kabul edilebilir sonuç hastaların %27.3'ünde elde

edilmiştir. Saçlı derinin %75'inden fazlasında saç kaybı olan yaygın AA'lı hastalarda kullanılan minoksidilin %1'lik solüsyonu ile %38 ve minoksidilin %5'lik solüsyonu ile %81 başarı oranları elde edilirken tedavinin başarısız olduğu hastaların çoğunu alopesi totalis veya alopesi universalis varyantlarının oluşturduğu izlenmiştir (200). Minoksidil AA tedavisinde diğer tedavilere destek olarak da kullanılmaktadır (184).

Topikal %5 minoksidil solüsyonu kullanan hastaların %6'sında kontakt dermatit izlenmektedir (203). Köpük formu propilen glikol içermediği için yanma hissi solüsyon formuna göre çok daha azdır (204). Hastaların %3'ünde hipertrikoz izlenir (205). Minoksidil gebelik ve emzirme durumlarında kullanılmamalıdır (1).

2.11.4 Antralin

AA tedavisinde yıllardır kullanılmakta olan antralinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında uygulanan bölgede TNF- α ve β 'nin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (206). Antralin %1 krem günde 20-30 dakika şeklinde başlanır, sonraki her iki hafta süreye 10 dakika eklenir. Azami süre 1 saat veya hafif dermatit reaksiyonu oluşturan uygulama süresidir. Bu aşamada aynı doz 3 aya kadar devam edilir. Etkili olması için hafif iritan reaksiyon oluşması gerekmektedir (207). Üç ayda yarar sağlanamazsa tedavinin sonlandırılması önerilmektedir (200,208).

AA tedavisinde antralin kullanımı hakkında yapılan az sayıda kontrolsüz çalışma mevcuttur. Schmoeckel ve arkadaşları yama AA'lı hastaların %75'inde ve

alopesi totalisi olan hastaların %25'inde başarı elde etmişlerdir (209). Ancak diğer çalışmalarda başarı oranları daha düşüktür. Başka bir çalışmada %0.5 ve %1 antralin krem kullanarak hastaların %25'inde kabul edilir kozmetik sonuçlar alınmıştır (200).

Yan etkileri arasında şiddetli irritan dermatit, folikülit, bölgesel lenfadenopati, deri ve kıyafetlerin boyanması ve saçların renginin açılması bulunur (208,209,210). Tedaviye birkaç gün ara verilmesi ile yan etkiler geriler. Tedaviye yeniden başlanıldığında daha kısa süreli uygulamalar yapılmalıdır. Antralin uygulamalarında ilacın gözle temasından kaçınılmalı ve sürülen bölge güneşten korunmalıdır (184).

2.11.5 Topikal immünoterapi

Topikal immünoterapi, potent kontakt allerjenlerin topikal olarak uygulanması ile allerjik kontakt dermatit oluşturulması ve bu reaksiyonun devam ettirilmesi esasına dayanır. AA tedavisinde kullanılan kontakt duyarlandırııcılar arasında dinitrochlorobenzene (DNCB), squaric asit dibutylester (SADBE) ve diphenylcyclopropanone (DPCP) vardır. Günümüzde DNCB mutajenik olduğu için kullanılmamaktadır (211,212). SADBE aseton içerisinde stabil olmadığı için günümüzde DPCP daha çok tercih edilmektedir (180,213,214).

Topikal duyarlandırııcıların etki mekanizmaları için farklı teoriler mevcuttur. Bunların arasında antijenik yarışma (215), perifoliküler lenfosit apoptozu (216) ve peribulbar CD4/CD8 oranı değişikliği (217,218) vardır. Tedavi

edilmemiş ilerleyen AA'lı deride CD4/CD8 oranı 4:1'iken DPCP ile tedavi edilen hastalarda bu oran 1:1'dir. Hoffman ve arkadaşlarının hipotezine göre DPCP uygulandıktan sonra keratinositlerden salınan İL-10'un lezyonel T lenfositler üzerinde inhibitör etkisi vardır (128).

Başlangıçta aseton içinde hazırlanan %2'lik DPCP hastanın saçlı derisinin 4x4 santimetrelilik bölgesine sensitize etmek amacı ile sürülür. İki hafta sonra saçlı derinin yarısına (daha önce sürülen taraf) %0.001'lik DPCP solüsyonu sürülür. Dermatit reaksiyonu oluşana kadar solüsyonun dozu haftalık olarak artırılır (184). Amaç uygulanan bölgede 24-36 saat sonra hafif eritem ve kaşıntı oluşmasıdır (219). Hastaya göre doğru doz ayarlandıktan sonra haftada bir uygulama devam etmelidir. Solüsyon, uygulanan bölgede 48 saat kaldıktan sonra yıkanmalıdır ve bu süreç içerisinde güneşten korunmalıdır (184).

Çift taraflı tedavi, uygulanan bölgede trikojenik yanıt alındıktan sonra önerilir. Genellikle tedavi başladıktan 3 ay sonra ilk yeni saç çıkışı fark edilmekte, kabul edilir kozmetik sonuç 12 ay sonra izlenmektedir (220). Pratikte 6 ay içerisinde yanıt alınmaz ise tedavi kesilmelidir. Yeni saç çıkışına göre üç aylık süre ile stabil kaldıktan sonra tedavi sıklığı azaltılarak dokuz ay daha devam edilebilir. Önerilen maksimum tedavi süresi üç yıldır. Gerekli olduğunda kaşlara da tedavi uygulanabilir (221). %2'lik DPCP ile allerjik reaksiyon izlenmez ise SADBE denenmelidir (222,223).

Bu ilaçlar ile yapılan randomize-kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Çalışmalarda DPCP ve SADBE ile başarı oranları %50-60 arasındadır (224).

Alopesi totalis/universalis'te başarı oranları ise %17.4'tür (220). Bu tedavilerle AA'nın tekrarlama oranı %62 olup, ortalama süre 2.5 yıldır (220). Ortalama 31 aylık takipte hastaların %38'inde belirgin yeni saç çıkışı izlenmiştir (220,225).

DPCP tedavisinde yanıtı etkileyen faktörler, hastalığın şiddeti, tedavi öncesi hastalık süresi, tırnak tutlumunun varlığı, hastalığın başlangıç yaşı, atopi mevcudiyeti ve ailede AA öyküsüdür (164,220,225,226,227,228,229).

Uygulama alanında vezikülöbüllöz reaksiyon gelişmesi durumunda ilacın hemen yıkanması ve etkilenen alana topikal KS uygulanması gerekmektedir (220,230). İmmünoterapinin diğer yan etkileri arasında servikal ve oksipital lenfadenopati, yüz ve skalp ödemi, kontakt ürtiker, grip benzeri semptomlar, eritema multiforme benzeri reaksiyonlar ve pigmentasyon bozuklukları vardır (225,231,232,233,234,235,236,237). Koyu tenli hastalar pigmentasyon bozukluklarına daha yatkındırlar. DPCP'nin teratogenik olduğu gösterilmemiştir ancak gebelerde kullanılmaması daha uygundur (184). DPCP ışığa karşı hassas olduğu için kahverengi cam şişelerde saklanmalıdır (213).

2.11.6 Topikal kalsinörin inhibitörleri

Takrolimus bir kalsinörin inhibitörüdür. T hücre aktivasyonu sonrası oluşan İL-2, İFN- γ ve TNF- α gibi bazı sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder (34). Pimekrolimus, bir askomisin makrolaktam derivativesidir ve takrolimusa benzer şekilde anti-inflamatuar ve immünmodülatör etkileri vardır (48).

Topikal takrolimus ve pimekrolimusun AA'daki etkinliği çok sayıda çalışmada araştırılmış ancak sonuçlar umut verici bulunmamıştır (238,239,240,241,242). Başarısızlık, ilacın deriye yetersiz penetrasyonuna bağlı olabilir ve daha yüksek dozlar ve penetrasyonu arttıran taşıyıcılar üzerinde çalışılmaktadır (184).

2.11.7 Prostaglandin analogları

Prostaglandin F2 α analogu olan latanoprost ve sentetik prostaglandin F2 α analogu olan bimatoprost, açık açılı glokom tedavisinde kullanılmaktadırlar. Uygulamalar esnasında kirpiklerde pigmentasyon, kalınlaşma ve sayısında artış gözlenmesi kaş ve kirpik alopesisi tedavisinde kullanılabileceklerini dşndrmştr (243,244,245,246). Hayvan çalışmalarında prostaglandin F2 α ve analoglarının telogen ve anagen kıl folikülü ve foliküler melanositler üzerine uyarıcı etkilerin olduğu ve telogen kılların anagen fazına dönmelerini tetiklediği görülmüştür (247).

2008'de bimatoprost oftalmik solüsyonu FDA tarafından kirpik hipotrikoz tedavisi için onaylanmıştır. Ancak randomize, kr kontrollü bir çalışmada %50'den daha fazla kirpik dökülmesi olan 11 AA'lı hastada topikal latanoprost veya bimatoprost uygulamasından tatmin edici sonuçlar alınmamıştır (248). Randomize kontrollü bir başka çalışmada topikal latanoprost şiddetli kaş dökülmesi olan hastalarda etkili bulunmamıştır (249). Bu nedenle de daha yüksek doz uygulamaları veya farklı taşıyıcıların denenmesi önerilmektedir.

Prostaglandin F2 α analoglarıyla tedavi genellikle iyi tolere edilmiş olup, hafif eritem ve kaşıntı dışında yan etki izlenmemiştir (248).

2.11.8 Beksaroten

Beksaroten retinoid X resptörlerini aktive eden retinoid ilaç ailesinin yeni üyelerindendir. İlacın oral ve topikal formu kutanöz T hücreli lenfomaların tedavisinde kullanılmaktadır. Topikal beksaroten ile tedavi edilen foliküler musinözlü hastalarda belirgin yeni kıl çıkışı izlenmesi AA tedavisinde beksaroten kullanımını gündeme getirmiştir (250). Bu ilaç ile yapılan tek çalışmada 42 AA'lı hastada randomize ve tek taraflı olarak topikal beksaroten %1'lik jel kullanılmıştır. Hastaların %12'sinde %50'den daha fazla yeni saç çıkışı görülmüş, %14'ünde ise beksaroten uygulanmayan diğer tarafta da yanıt izlenmiştir. Bu çalışmada hastaların %73'ünde farklı derecelerde irritasyon bulguları izlenmiştir. Beksarotenin AA tedavisinde etki mekanizmasının immünmodülasyon ve T hücre apoptoz indüksiyonu olduğu düşünülmektedir (251).

2.11.9 Kapsaisin

Kapsaisin kullanma düşüncesi AA'da sinir sistemi ve nöropeptidlerin rolü teorisinden kaynaklanmaktadır. Kapsaisin, substans-P ve CGRP'nin salınımına ve devamlı kullanıldığında substans-P'nin tükenmesine sebep olmaktadır (252). Kapsaisin %0.075 kremi üç hafta kullanan AA'lı iki hastada vellus kılların tekrar

çıkıldığı izlenmiştir (64). Elli hastayla yapılan bir çalışmada bir gruba kapsaisin merhem ve bir gruba klobetazol merhem uygulanmış, oniki haftalık takip sonunda her iki grupta da hastaların %9.5'inde kozmetik olarak kabul edilir sonuçlar kaydedilmiştir (252).

2.11.10 Sistemik kortikosteroidler

Sistemik KS'ler AA tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Kıl çıkışını uyarmada etkili olan sistemik KS'lerin AA'da kullanımı hem tedavinin iyi bilinen yan etkileri hem de tedavi sonrası sık olarak gelişen nüksler nedeniyle tartışmalıdır (1). Çalışmalar en yüksek başarı oranının multifokal AA'da olduğunu göstermekte olup ophiiasis ve universalis tiplerinde tedavi yanıtı daha sınırlıdır (253).

Sistemik KS'ler AA tedavisinde farklı dozlarda ve protokollerde denenmiştir. Günaşırı oral prednizolon (254), ayda tek doz 300 mg prednizolon (31), altı hafta içerisinde doz düşürülen 40 mg prednizolon (255), tek doz intravenöz 2 gram prednizolon (256), günde iki kez üç gün intravenöz metilprednizolon 250 mg (253), oniki hafta haftada iki kez deksametazon 5 mg (257) önerilen tedavi protokolleri arasındadır. Bununla birlikte en çok kabul edilen uygulama yetişkinler için 1 mg/kg/gün, çocuklar için 0.1-1 mg/kg/gün oral prednizolonun 1-6 ay süreyle kullanımıdır. Çocuklarda kemik metabolizmasıyla ilgili yan etkilere neden olabileceğinden daha uzun süreli tedavilerden kaçınılmalıdır (34,48).

Sistemik KS'lerin en önemli yan etkileri hiperglisemi, osteoporoz, katarakt, immünsupresyon, obezite, dismenore, akne ve Cushing sendromudur (258,259,260). Literatürde pulse KS tedavisi ile günlük veya günaşırı rejimlere kıyasla daha az yan etki bildiren çalışmalar bulunmaktadır (253,259).

AA'nın sistemik KS ile tedavisinde bir diğ r sorun KS'ler kesildikten sonra izlenen n ksler ve relapslardır (184). Bir çalışmada üç aylık takibin sonunda relaps oranı %25 olarak izlenmiştir (258). Başka bir çalışmada hastaların 15 aylık takibinde KS'lerin etkisinin kalıcı olmadığı belirlenmiştir (254). Olsen ve arkadaşları sistemik KS tedavisine minoksidil %2'nin eklenmesinin nüks gelişme oranlarını azaltabildiğini göstermişlerdir (255).

2.11.11 Fotokemoterapi

Psoralen ve ultraviyole A (PUVA), bazıları otoimmün kökenli olan birçok deri hastalığının tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Deri üzerinde genel olarak immünosüpresif etkisi vardır (261). Psoriasis tedavisi için PUVA uygulanan hastalarda hipertrikoz geliştiğinin gözlenmesiyle fototerapi AA tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (262). PUVA'nın, T hücre fonksiyonunu etkilediğı, antijen sunumunu ve Langerhans hücrelerini azalttığı bu şekilde kıl folikülüne karşı gelişmiş olan lokal immünolojik atağı inhibe ettiğı ve immünmodülatör etki gösterdiği düşünülmektedir (1,263).

AA tedavisinde kullanılan oral veya topikal PUVA ile farklı çalışmalarda %15 ile %70 arasında değışen başarı oranları bildirilmiştir (262,264). Bununla

birlikte geniş kapsamlı retrospektif iki çalışmada PUVA'yla elde edilen iyileşme oranları spontan remisyon oranlarından daha yüksek bulunmamıştır (264,265).

AA'da fototerapi genellikle iyi tolere edilir. Tedavi sırasında en sık bildirilen yan etki hafif eritemdir (34). Fotokarsinogenez ve erken deri yaşlanması fototerapiye bağlı uzun dönemde görülen yan etkilerdir (125).

Randomize çalışmaların eksikliği, bazı çalışmalarda bildirilen yüksek relaps oranları ve artmış malignite riski fototerapinin en önemli dezavantajlarıdır.

2.11.11.1 Diğer fototerapiler

AA tedavisinde 308 nanometre excimer lazerin etkinliğini araştıran çalışmalarda lazer AA yama formunda başarılı bulunmuştur (266,267,268,269). Bir çalışmada haftada iki seans maksimum üç ay süreyle uygulanan excimer lazer tedavisi ile yamaların %41.5'inde yeni saç çıkışı izlenirken kontrol grubunda saç çıkışı olmamıştır (269). Alopesi totalis ve universaliste ise excimer lazer tedavisi etkili bulunmamıştır (266).

İnfra-red ışığı da monoterapi (270) veya diğer konvansiyonel tedavilerle birlikte küçük vaka serilerinde başarılı bulunmamıştır (271).

Tedaviye dirençli olan AA'lı bir hastada fraksiyonel Er:Glass lazer tedavisi tam iyileşme sağlamıştır. Fraksiyonel Er:Glass lazerin etkisini T hücre apoptoz indüksiyonu ile gösterdiği düşünülmektedir (272).

Fotodinamik tedavinin AA tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir (273,274).

2.11.12 Siklosporin A

Siklosporin A transplante edilen organın reddedilmesini önlemek için yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. İmmünsüpresan bir ilaç olup Th hücreleri ve İFN- γ 'yı baskılamaktadır. Sık görülen yan etkilerinden biri hipertrikozdur ve hastaların yaklaşık %80'inde görülmektedir (34,48,275). Yapılan çalışmalarda kıl düzeyinde perifoliküler lenfositik infiltrasyonu azalttığı ve özellikle Th hücre sayısını azaltarak CD4/CD8 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu etkileriyle AA tedavisinde kullanılmaktadır (34,276). İlginç olarak organ nakli için düzenli siklosporin alan hastalarda da AA izlenmiştir (277,278,279,280).

Başarı oranı tek başına kullanıldığında %25'iken (281) metilprednizolon ile birlikte verildiğinde %76.6'a (282) kadar yükselmektedir. AA tedavisinde etkili bir ilaçtır ancak tedavi kesildikten sonra nüks sorunu vardır (276).

Siklosporinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, hepatotoksisite, gingival hiperplazi, baş ağrısı, tremor ve hiperlipidemidir (34). Bazı tedavi kılavuzlarında nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsüpresyon gibi yan etkileri ve tedavi sonrası sık görülen nüksler nedeniyle siklosporinin AA tedavisinde kullanımı tavsiye edilmemektedir (184).

Siklosporinin topikal formunun AA'da etkili olmadığı gösterilmiştir (283,284). Dundee deney sıçanlarında kullanılan lipid vezikülleri içinde özel formüle edilen topikal siklosporin, iyi derecede yeni saç çıkışı ve inflamasyonun azalmasını sağlamıştır ancak etanol içerisinde siklosporin alan sıçanlarda herhangi bir yarar izlenmemiştir ki bu durum topikal formun deriden emiliminde sorun olduğunu düşündürmüştür (285).

2.11.13 Metotreksat

Dermatolojide en yaygın kullanılan sistemik ajanlardan biridir. Oral, intramüsküler, intravenöz ve subkutan yolla kullanılır. Perkutanöz emiliminin azlığı nedeniyle topikal kullanımı önerilmez. Kemoterapide kullanılan yüksek dozlarda metotreksatın antifolat etkileri ön planda iken dermatolojide kullanılan daha düşük dozlarda etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Metotreksat hücre siklusunu S fazında bloke ederek DNA sentezini inhibe eden antimetabolit bir ilaçtır. Nötrofil ve monosit kemotaksisini inhibe eder. Ayrıca Langerhans hücre aktivitesini de suprese eder. Bağışıklık sistemini baskılar (286). Bu özellikleriyle otoimmün bir hastalık olduğu düşünülen AA'da kullanılabilir. (287).

Retrospektif bir çalışmada alopesi totalis ve alopesi universalisli hastalara 20 mg/gün oral prednizon ile birlikte 20-25 mg/hafta metotreksat alan olguların %63'ünde ve tek başına metotreksat 20-25 mg/hafta alan hastaların %57'sinde tam iyileşme izlenmiştir (287). Bir diğer çalışmada pulse KS ile birlikte metotreksat

12.5-25 mg/hafta alan AA'lı hastaların %50'sinde 12 ayın sonunda tama yakın yeni saç çıkışı izlenmiştir (288). Çocuklarda yapılan bir diğer çalışmada metotreksat 15-25 mg/hafta alan AA'lı hastaların %38'inde %50'den fazla yeni saç çıkışı izlenmiştir (289).

2.11.14 Biyolojikler

Bu ilaçlar, hedef molekülleri bağlayan rekombine sitokinler, human monoklonal antikorlar ve moleküler reseptörlerden oluşmaktadır. Bu ilaçlar T hücrelerini azaltır, T hücre aktivasyonunu ve inflamatuvar sitokinleri inhibe ederler. Bu sebeple AA tedavisinde kullanımları araştırılmıştır (290,291). Efalizumab ve etanersept AA tedavisinde etkili bulunmamışlardır (292,293).

AA tedavisi için adalimumab, infliksimab ve etanersept kullanan ve faydalanmayan veya anti TNF- α tedavisi alırken AA gelişen çok sayıda vaka raporu bildirilmiştir (184). Bu bulgular TNF- α 'nın AA gelişiminde temel bir rolü olmadığını düşündürmektedir (34).

2.11.15 Sülfasalazin

Sülfasalazinin hem immünmodülatör hem immünsupresan etkileri vardır. T hücre proliferasyonunu, NK hücre aktivitesini ve antikor üretimini baskılamakta, T hücre sitokinleri olan İL-2 ve İFN- γ ve monosit/makrofaj sitokinleri olan İL-1, TNF- α ve İL-6'yı da inhibe etmektedir (294).

T hücre sitokinleri üzerine etkinliği nedeniyle AA tedavisinde kullanılmaktadır. Sülfasalazin AA tedavisinde 22-39 hastalı serilerde 4-12 ay sürelerde ve 1-4 gram/gün dozlarda kullanılmış, başarı oranı %23-25.6 arasında belirlenmiştir. Bu tedaviyle relaps oranları yüksektir. Olguların yaklaşık dörtte birinde bulantı, kusma, ishal, deri döküntüsü, başağrısı ve laboratuvar bozuklukları gibi yan etkiler izlenmiştir (295,296).

2.11.16 Psikososyal destek

AA'nın uyum bozukluğu, generalize anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik komorbiditelere neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (67). Bu hastalarda antidepresanlar, hipnoz ve destek grup tedavileri denenmiştir. Paroksetin 20 mg/gün alan sekiz hasta ve plasebo alan beş hasta ile yapılan bir çalışmada paroksetin alan grupta iki hastada ve plasebo grubunda bir hastada tam iyileşme izlenmiştir. Paroksetin alan hastaların dördünde de kısmi iyileşme izlenmiştir (297). Willemsen ve arkadaşları 22 şiddetli AA'lı hastanın 12'sinde 3-8 seans hipnoterapiden sonra %75-100 oranında yeni saç çıkışı farketmişlerdir (298). Destek grupları, hastaların kendisine ve ailelerine yardımcı olabilmektedir ancak tedavi açısından etkinliği kanıtlanmamıştır.

2.11.17 Gelecekteki tedaviler

2.11.17.1 Vitamin D

Vitamin D3'ün biyolojik aktif formu 1,25-dihidroksikolekalsiferoldur. D vitamini, toll-benzeri reseptör ekspresyonu ile T hücre, B hücre ve dendritik hücre farklılaşmasını düzenler. D vitamininin temel olarak immün sistemi baskılayıcı özelliği olduğu bilinmektedir. Bu etkisiyle tip 1 diyabet mellitus, multiple skleroz, lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi bir çok otoimmün hastalıkta faydalı olduğu bildirilmektedir. AA'nın gelişimi ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişki ve D vitamininin tedavide etkinliği konusunda çalışmalar devam etmektedir (184).

2.11.17.2 Ustekinumab

İnterlökin-12 ve İL-23'ün p40 subünitine bağlanan insan monoklonal antikorudur. Th hücre yanıtında en önemli sitokin İL-12'dir. Psoriyatik plaklardaki etkinliği kanıtlanmış olup uzun dönem etkisi ve güvenilirliği üzerinde çalışmalar devam etmektedir. AA'lı hastalarda gelecekte tedavide kullanılabileceği düşünülmektedir (184).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgu seçimi

Çalışmaya Ocak 2012 - Ağustos 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji A.D. polikliniklerine başvuran, 18 yaş üstü AA tanısı almış ve topikal veya sistemik KS tedavi endikasyonu konulmuş her gruba 15 hasta olmak üzere, toplam 30 hasta dahil edildi.

Kontrol grubuna ise AA'sı 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 diyabet, obezite, aterosklerotik kalp hastalığı, metabolik hastalık gibi sistemik hastalık öyküsü olanlar, enfeksiyonu olanlar, anti-inflamatuvar ve immünsüpresif tedavi alanlar, aşırı ve düzenli egzersiz yapanlar, hastalıkları nedeniyle örneklemeden 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.

3.2 Kullanılan Yöntemler

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm deneklerden çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alındı. Hastalar çalışmaya dahil olma ve olmama kriterleri açısından incelendikten sonra topikal veya

sistemik KS tedavisine uygunluk yönünden değerlendirildiler. 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 olarak azaltılarak kesildi. Hastalar KS'lerin hiperglisemi, osteoporoz, katarakt, immüsupresyon, obezite, dismenore, deri atrofisi, akne ve Cushing sendromu gibi yan etkileri hakkında bilgilendirildi. Ayrıca hastalar ketoasidoz, avasküler nekroz, psikoz ve peptik ülser perforasyonu gibi ciddi yan etkiler ve aktif tedavi edilmemiş tüberküloz, sistemik mikoz ve oküler herpes simpleks enfeksiyonları gibi ilacın başlanmamasının veya kesilmesinin gerektiği tıbbi durumlar hakkında bilgilendirildi.

Tedavi öncesinde hastalara tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, lipid profili, anemi parametreleri, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantiklorları ve ANA tetkikleri yapıldı. Tedavi sırasında ilacı tolere edemeyen veya ciddi yan etkilerin geliştiği hastalarda, hastaların düzenli takibe gelmediği veya tedaviye devam etmek istemediği tüm durumlar ile ilacın kesilmesinin belirtildiği tüm tıbbi durumlarda tedavi kesildi.

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. Otoimmün hastalık açısından geçmişlerinde tanı konulmuş atopik dermatit, alerjik rinit, astım, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, vitiligo, diabetes mellitus, lupus eritematozus, pernisyöz anemi, romatoid artrit, ülseratif kolit, çöliyak hastalığı ve immünyetmezlik gibi hastalıkların varlığı da sorgulandı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası dijital fotoğraf makinesi ile görüntüleri alınarak incelendi ve Olsen ve arkadaşlarının tanımladığı SALT skorları hesaplandı. Buna göre saçlı deri sağ, sol, üst ve arka alan olmak üzere dört kadrana ayrıldı (Şekil 1). Aşağıdaki formüller kullanılarak her bir alanın kıl kaybı yüzdesi hesaplandı.

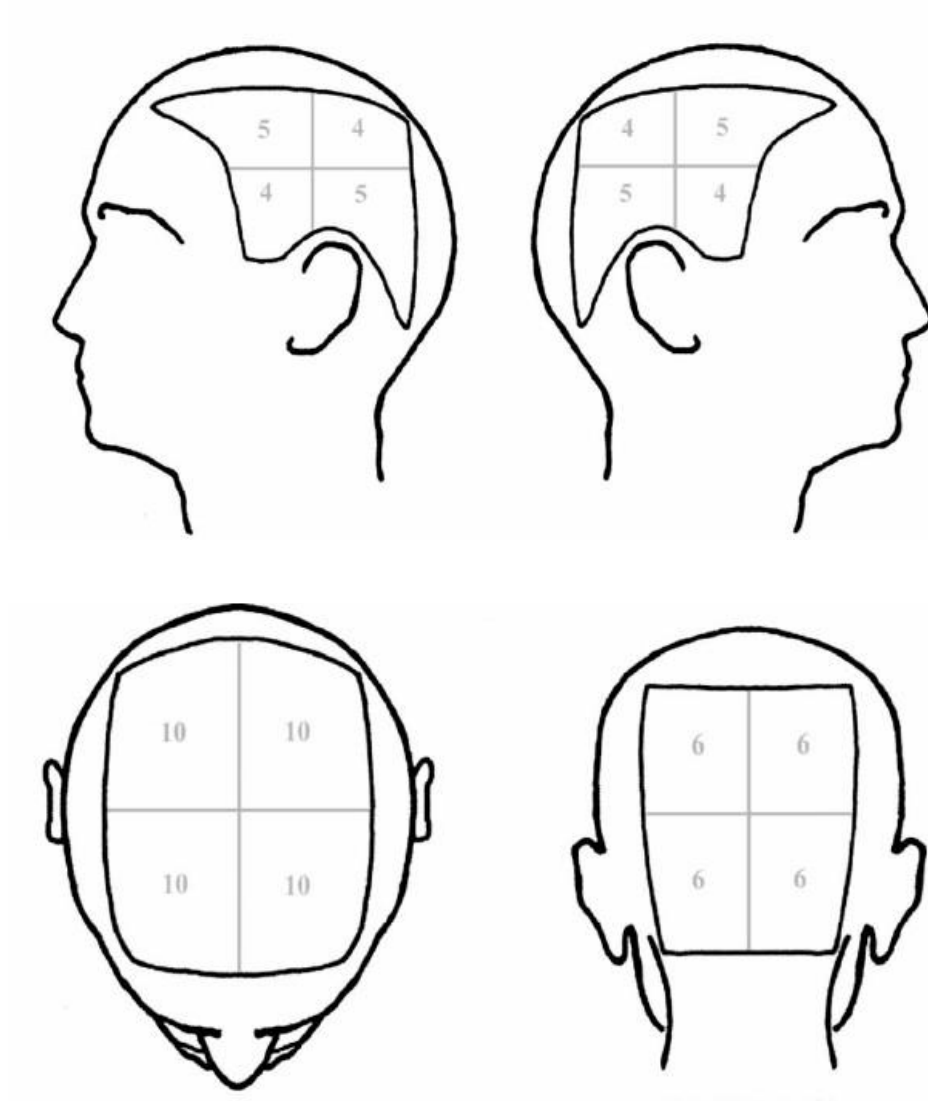
$$\text{-Sağ alan kıl kaybı yüzdesi} = \text{kıl kaybı yüzdesi} \times 0.18$$

$$\text{-Sol alan kıl kaybı yüzdesi} = \text{kıl kaybı yüzdesi} \times 0.18$$

$$\text{-Saçlı deri üst alan kıl kaybı yüzdesi} = \text{kıl kaybı yüzdesi} \times 0.40$$

$$\text{-Saçlı deri arka alan kıl kaybı yüzdesi} = \text{kıl kaybı yüzdesi} \times 0.24$$

Şekil 1. SALT skoru hesaplanmasında kullanılan saçlı deri kadrantları



Daha sonra bu yüzdelerin hepsi toplanarak SALT skoru elde edildi. Sonrasında SALT skoruna göre kıl kaybı yaygınlığı gruplandırıldı.

Buna göre;

S1 = < %25 kıl kaybı

S2 = %25-49 kıl kaybı

S3 = %50-74 kıl kaybı

S4 = %75-99 kıl kaybı $\left\{ \begin{array}{l} a = \%75-95 \text{ kıl kaybı} \\ b = \%96-99 \text{ kıl kaybı} \end{array} \right.$

S5 = %100 kıl kaybı

Saçlı derideki hastalık şiddeti hafif (S1,S2) ve şiddetli (S3,S4,S5) olarak gruplandırıldı.

Yeni kıl çıkışı oranını hesaplamak için ise aşağıdaki formül kullanıldı.

$$\text{Yeni kıl çıkışı yüzdesi} = \frac{\text{Tedavi öncesi SALT} - \text{Tedavi sonrası SALT}}{\text{Tedavi öncesi SALT}}$$

Buna göre;

A0 = düzelme yok/daha fazla dökülme 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.

MDA, NO, SOD ve GPx ölçümü için tedavi öncesi ve tedavi bitiminde hastalardan 10-12 saat açlık sonrası, sabah aç karnına antekübital bölgeden yaklaşık dörder 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 10dk santrifüj yapıldıktan sonra plazması ayrılarak -80°C’de çalışma gününe kadar saklandı.

MDA tayini için hazır kit (Cayman, kit katalog no: 10009055, kit lot no: 438231) kullanıldı. Bu ölçüm asidik ve sıcak (90-100°C) ortamda MDA ve Tiyobarbiturik asit (TBA) etkileşimi sonucunda oluşan MDA-TBA eklenme ürününün 530-540 nanometre spektrumunda kolorimetrik yöntemiyle ölçümüne dayanmaktadır (23).

NO tayini için hazır kit (Cayman, kit katalog no:780001, kit lot no: 442044) kullanıldı. NO ölçümü iki aşamada yapılmaktadır. İlk aşamada nitrat redüktaz kullanarak ortamda olan nitrat molekülleri nitrite çevirilir. İkinci aşamada ortama Griess reagenti eklenerek nitrit koyu mor rengine boyanır ve kolorimetrik olarak ölçülür (299).

SOD aktivitesi hazır kit (Cayman, kit katalog no: 706002, kit lot no: 439125) kullanılarak ölçülmüştür. SOD ölçümü Sun’un 1988’de tanımladığı yöntem ile üç aşamada yapılmaktadır. İlk aşamada ortamdaki ksantinden ksantin oksidaz ile süperoksit oluşturur. İkinci aşamada oluşturulan süperoksit, SOD

enzimi ile ortadan kaldırılır. Üçüncü aşamada kalan süperoksit miktarı nitro blue tetrazolium (NBT) ile boyanarak bu renk şiddetinin spektrofotometrik olarak ölçülmesi yapılır (300). Bir IU %50 inhibisyon için gerekli SOD miktarı olarak tanımlanmıştır.

GPx tayini için hazır kit (Cayman, kit katalog no: 703102, kit lot no: 442309) kullanıldı. Bu çift enzim yöntemi, GPx ile hidrojen peroksitin redüksiyonunu ve glutatyon redüktaz ile nikotinamid dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH)'ın nikotinamid dinükleotid fosfat (NADP)'a oksidasyonunu içermektedir. Enzim aktivitesi 37°C'de NADPH'ın NADP'ye oksidasyonu sonucunda oluşan reaksiyon içeriğinin optik dansitesinde meydana gelen azalma ile belirlenmiştir (301).

3.3 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Veriler SPSS 15.0 istatistik paket programına kaydedilmiş ve aynı paket program kullanılarak 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.

Kontrol grubu ile topikal ve sistemik tedavi alan hastalarda tedavi öncesinde bakılan serum demir, DBK, ferritin, vitamin B12, folik asit, sT3, sT4, TSH, anti-T, anti-TPO, ANA, MDA, NO, SOD ve GPx değerleri karşılaştırılmıştır. Normal dağılım araştırması için Shapiro-Wilk testi yapılmıştır. Hasta grubunda demir, DBK, folik asit, sT3, SOD ve GPx değerlerinde, kontrol grubunda ise demir, DBK, vitamin B12, folik asit ve sT4 değerlerinde normal dağılım izlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza klobetazol 17 propiyonat %0.05 losyon tedavisi alan 9'u erkek (%60), 6'sı kadın (%40) toplam 15 ve fluokortolon tablet tedavisi alan 12'si erkek (%80), 3'ü kadın (%20) toplam 15 olmak üzere 30 AA hastası alınmıştır. Kontrol grubu 17(%65,38)'si erkek, 9(%34,62)'u kadın olmak üzere toplam 26 sağlıklı olgudan oluşmaktadır. Hasta ve kontrol olgularının cinsiyet dağılımları tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hasta ve kontrol olgularının cinsiyet dağılımları

			GRUPLAR			Toplam
			Kontrol	Topikal	Sistemik	
Cinsiyet	Erkek	Sayı	17	9	12	38
		% Grup İçi	65,38	60	80	67,85
	Kadın	Sayı	9	6	3	18
		% Grup İçi	34,62	40	20	32,15
Toplam		Sayı	26	15	15	56

Topikal tedavi alan hastaların yaşları 19 ile 50 yıl arasında ($33,13 \pm 10,8$ ortalanca:34) ve sistemik tedavi alanların ise 18 ile 41 yıl arasında ($27,46 \pm 7,4$ ortalanca:25) değişmektedir. Kontrol grubundaki olguların yaşları 20 ile 48 yıl arasında ($30,07 \pm 7,47$ ortalanca:28,5) değişmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol olgularının yaş dağılımları

Gruplar	Sayı	Ortalama± Standart Sapma	Ortanca (Minimum-Maksimum)
Kontrol	26	30,07±7,47	28,5 (20-48)
Topikal	15	33,13±10,8	34 (19-50)
Sistemik	15	27,46±7,4	25 (18-41)
Toplam	56	30,19±8,56	28,5 (18-50)

Kontrol, topikal ve sistemik tedavi grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Topikal tedavi alan hastaların 11(%73,33)'i başvuruda AA hastalığının ilk epizodunu yaşarken hastaların üçü (%20) ikinci ve biri (%6,67) hastalığı üçüncü kez olarak yaşamaktaydı. Hastalığın toplam süresi 1 hafta ile 120 ay arasında değişmekteydi ve ortalama süre $20,8\pm36,63$ (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 olarak yaşamaktaydı. Hastalığın toplam süresi 3 ile 120 ay arasında değişmekteydi ve ortalama süre $30,93\pm42,16$ (ortanca:7) aydı.

Tablo 3. Topikal ve sistemik tedavi alan hastaların hastalık süreleri

Tedavi	Topikal		Sistemik	
	Ortalama±Ss	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±Ss	Ortanca (Min-Maks)
Süre (ay)	20,8±36,63	2 (0,25-120)	30,93±42,16	7 (3-120)

Ss: Standart sapma

Hastaların özgeçmişinde 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 değerlendirmesi yapıldığında toplam hasta grupta 25 (%83,4) olgu S1 evre, 3 (%10) olgu S2 evre, bir (%3,3) olgu S3 evre ve bir (%3,3) olgu da S5 evre de iken topikal tedavi alan olguların tamamı (%100) S1 evre ve sistemik tedavi alan grupta 10 (%66,7) olgu S1 evre, 3 (%20) olgu S2 evre, bir (%6,7) olgu S3 evre ve bir (%6,7) olgu da S5 evrede olduğu belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta gruplarında SALT evre dağılımı

Tedavi	SALT evresi	Sayı	Yüzde
Topikal	S1	15	100
Sistemik	S1	10	66,7
	S2	3	20
	S3	1	6,7
	S4	-	-
	S5	1	6,7

Hastalarımız ve sağlıklı kontrol grubunda tedavi öncesi demir, DBK, ferritin, vitamin B12, folik asit, sT3, sT4, TSH, anti-T ve anti-TPO düzeyleri değerlendirildi. Yapılan tetkiklerin sonuçları tablo 5’te sunulmuştur.

Hastalarımız ve sağlıklı kontrol grubunda tedavi öncesi MDA, NO, SOD ve GPx düzeyleri değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar tablo 6’da sunulmuştur.

Hasta ve kontrol gruplarında yaş ile MDA, NO, SOD ve GPx değerleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 7). Hasta grubunda MDA, NO, SOD ve GPx değerlerinin arasında korelasyon izlenmezken kontrol grubunda MDA ve GPx arasında eş yönlü normal güçte (Spearman’ın korelasyon katsayısı = 0,429) anlamlı ($p<0,05$) bir korelasyon izlendi. Hasta ve kontrol grubu arasında demir, DBK, vitamin B12, ferritin, TSH, anti-T, anti-TPO, ANA ve GPx değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 5. Olguların anemi parametreleri, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikor değerleri

Türü	Topikal		Sistemik		Kontrol	
	Ortalama±Ss	Ortanca(Min-Maks)	Ortalama±Ss	Ortanca(Min-Maks)	Ortalama±Ss	Ortanca(Min-Maks)
Demir	78,2±31,62	80(11-121)	78,46±44,5	62(22-147)	87,57±32,44	83(31-150)
DBK	338,06±57,2	321(265-460)	338,66±47,27	337(242-427)	352,42±45,93	356,5(277-442)
ferritin	49,14±35,7	47,3(5,41-134,57)	56,1±39,28	41,27(9,71-126,66)	48,65±39,44	34,68(5,27-155,88)
vitB12	291,66±79,6	338(189-395)	289,13±90,97	271(170-463)	299,3±82,98	295(152-518)
Folik asit	6,66±2,59	6,5(3,9-13,3)	6,15±1,44	6(2,6-8,9)	7,58±2,4	7,6(3,3-14,5)
sT3	2,98±0,34	3,07(2,33-3,53)	3,17±0,58	3,24(2,15-4,26)	3,36±0,36	3,36(2,83-4,3)
sT4	1,07±0,057	1,09(0,96-1,16)	1,16±0,23	1,08(0,91-1,68)	1,22±0,13	1,21(1,03-1,57)
TSH	1,61±0,56	1,45(1,02-2,8)	1,52±0,7	1,34(0,77-3,13)	1,7±0,87	1,58(0,63-5,19)
Anti-T	96,89±259,77	18,06(5,13-1031,51)	108,06±176,47	29,9(6,69-571,26)	98,55±291,76	22,41(3,3-1508,73)
Anti-TPO	0,43±0,63	0,25(0,07-2,56)	6,45±12,56	0,32(0,03-44,07)	41,26±179,85	0,39(0,01-914,38)

Ss:Standart sapma; demir (ug/dL); DBK (ug/dL); ferritin (ng/mL); vitamin B12 (pg/mL); folik asit (ng/mL); sT3 (pg/mL); sT4 (ng/dL); TSH (uIU/mL); anti-T (U/mL); anti-TPO (U/mL)

Tablo 6. Olguların tedavi öncesi oksidatif stres değerleri

Türü	Topikal		Sistemik		Kontrol	
	Ortalama±Ss	Ortanca(Min-Maks)	Ortalama±Ss	Ortanca(Min-Maks)	Ortalama±Ss	Ortanca(Min-Maks)
MDA	2,37±1,25	2(0,43-4,43)	3,57±2,57	3,43(0,71-8,86)	5,17±1,54	5(2,86-9,29)
NO	13,44±6,35	11,2(5,65-26,52)	14,49±7,79	12,07(4,67-30,43)	9,06±4,93	8,2(3,91-28,8)
SOD	6,85±1,57	6,75(3,91-9,55)	7,24±1,36	6,97(4,19-10,32)	8,21±1,88	8,04(5,21-14,65)
GPx	110,84±18,19	112,1(78,4-147,7)	101,68±16,46	103,9(62,1-130,4)	102,35±27,55	107(33,6-142,6)

Ss:Standart sapma; MDA (uM); NO (uM); SOD (U/mL); GPx (nmol/dk/mL)

Tablo 7. Yaş ve oksidatif stres parametrelerinin korelasyon analizi

Türü			yaş	MDA	SOD	GPX	NO
Hasta	yaş	p*	.	,078	,509	,58	,858
	MDA	p*	,078	.	,477	,216	,311
	SOD	p*	,509	,477	.	,863	,944
	GPx	p*	,58	,216	,863	.	,487
	NO	p*	,858	,311	,944	,487	.
Kontrol	yaş	p*	.	,413	,486	,466	,345
	MDA	p*	,413	.	,536	,029	,66
	SOD	p*	,486	,536	.	,17	,931
	GPx	p*	,466	,029	,17	.	,707
	NO	p*	,345	,66	,931	,707	.

* p<0.05 değerleri korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıdır.

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 ($p<0,05$) bir korelasyon izlendi (Tablo 8).

Tablo 8. SALT skoru ve oksidatif stres parametrelerinin korelasyon analizi

Türü			SALT	MDA	SOD	GPX	NO
Hasta	SALT	p*	.	,495	,026	,659	,515
	MDA	p*	,495	.	,477	,216	,311
	SOD	p*	,026	,477	.	,863	,944
	GPx	p*	,659	,216	,863	.	,487
	NO	p*	,515	,311	,944	,487	.

* $p<0.05$ değerleri korelasyonu anlamlıdır

Anti-T değerleri ile MDA, NO, SOD, GPx ve SALT değerleri arasında korelasyon izlenmedi. Anti-TPO değerleri ile MDA, NO, GPx ve SALT değerleri arasında korelasyon izlenmezken SOD ile istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) ters yönlü normal güçlü (Spearman'ın korelasyon katsayısı = -0,37) korelasyon izlendi (Tablo 9).

Tablo 9. Anti-T ve anti-TPO ile oksidatif stres parametrelerinin ve SALT skoru korelasyon analizi

		MDA	NO	SOD	GPX	SALT
Anti-T	p*	,665	,288	,402	,222	,505
Anti-TPO	p*	,831	,696	,044	,479	,589

* $p<0.05$ değerleri korelasyonu anlamlıdır

Topikal tedavi alan hastaların tedavi öncesi sT3, sT4, MDA, NO ve SOD değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, topikal tedavi alan hastaların tedavi öncesi sT3 ($2,98 \pm 0,34$ pg/mL), sT4 ($1,07 \pm 0,05$ ng/dL), MDA ($2,37 \pm 1,25$ uM) ve SOD ($6,85 \pm 1,57$ U/mL) değerleri kontrol grubunun sT3 ($3,36 \pm 0,36$ pg/mL), sT4 ($1,22 \pm 0,13$ ng/dL), MDA ($5,17 \pm 1,54$ uM) ve SOD ($8,21 \pm 1,88$ U/mL) değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı (sT3, MDA ve SOD için $p < 0,05$, sT4 için $p < 0,001$) düşük izlenirken, hasta grubundaki tedavi öncesi NO ($13,44 \pm 6,35$ uM) değeri kontrol grubu NO ($9,06 \pm 4,93$ uM) değerine göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) yüksek bulundu. Tedavi öncesi GPx ($110,84 \pm 18,19$ nmol/dk/mL) değerleri ve kontrol grubu GPx ($102,35 \pm 27,55$ nmol/dk/mL) değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 10).

Sistemik tedavi alan hastaların tedavi öncesi folik asit, MDA, NO ve SOD değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sistemik tedavi alan hastaların tedavi öncesi folik asit ($6,15 \pm 1,44$ ng/mL), MDA ($3,57 \pm 2,57$ uM) ve SOD ($7,24 \pm 1,36$ U/mL) değerleri kontrol grubu folik asit ($7,58 \pm 2,4$ ng/mL), MDA ($5,17 \pm 1,54$ uM) ve SOD ($8,21 \pm 1,88$ U/mL) değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düşük izlenirken, hasta grubundaki tedavi öncesi NO ($14,49 \pm 7,79$ uM) değeri kontrol grubu NO ($9,06 \pm 4,93$ uM) değerine göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) yüksek bulundu. Tedavi öncesi GPx ($101,68 \pm 16,46$ nmol/dk/mL) değerleri ve kontrol grubu GPx ($102,35 \pm 27,55$ nmol/dk/mL) değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 11).

Tablo 10.Topikal tedavi ve kontrol gruplarının bazı özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p*
	Ortalama±Ss	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±Ss	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş	33,13±10,8	34 (19-50)	30,07±7,47	28,5 (20-48)	,583
Demir	78,2±31,62	80 (11-121)	87,57±32,44	83 (31-150)	,445
DBK	338,06±57,2	321 (265-460)	352,42±45,93	356,5 (277-442)	,265
Ferritin	49,14±35,7	47,3 (5,41-134,57)	48,65±39,44	34,68 (5,27-155,8)	,718
Vit B12	291,66±291,66	338 (189-395)	299,3±82,98	295 (152-518)	,82
Folik asit	6,66±2,59	6,5 (3,9-13,3)	7,58±2,4	7,6 (3,3-14,5)	,142
sT3	2,98±,34	3,07 (2,33-3,53)	3,36±,36	3,36 (2,83-4,3)	,003
sT4	1,07±,05	1,09 (,96-1,16)	1,22±,13	1,21 (1,03-1,57)	,001
TSH	1,61±,56	1,45 (1,02-2,8)	1,7±,87	1,58 (,63-5,19)	,738
Anti-T	96,89±259,77	18,06 (5,13-1031,51)	98,55±291,76	22,41 (3,3-1508)	,82
Anti-TPO	,43±,63	,25 (,07-2,56)	41,26±179,85	,39 (,01-914,3)	,183
MDA	2,37±1,25	2 (,43-4,43)	5,17±1,54	5 (2,86-9,29)	,001
NO	13,44±6,35	11,2 (5,65-26,52)	9,06±4,93	8,20 (3,91-28,8)	,023
SOD	6,85±1,57	6,75 (3,91-9,55)	8,21±1,88	8,04 (5,21-14,65)	,015
GPx	110,84±18,19	112,1 (78,4-147,7)	102,35±27,55	107 (33,6-142,6)	,429

Ss: Standart sapma; yaş (yıl); demir (ug/dL); DBK (ug/dL); ferritin (ng/mL); vitamin B12 (pg/mL); folik asit (ng/mL); sT3 (pg/mL); sT4 (ng/dL); TSH (uIU/mL); anti-T (U/mL); anti-TPO (U/mL); MDA (uM); NO (uM); SOD (U/mL); GPx (nmol/dk/mL)

*:Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo 11. Sistemik tedavi ve kontrol gruplarının bazı özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p*
	Ortalama±Ss	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±Ss	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş	27,46±7,4	25 (18-41)	30,07±7,47	28,5 (20-48)	,253
Demir	78,46±44,5	62 (22-147)	87,57±32,44	83 (31-150)	,289
DBK	338,66±47,27	337 (242-427)	352,42±45,93	356,5 (277-442)	,398
Ferritin	56,1±39,28	41,27 (9,71-126,6)	48,65±39,44	34,68 (5,27-155,8)	,461
Vit B12	289,13±90,97	271 (170-463)	299,3±82,98	295 (152-518)	,461
Folik asit	6,15±1,44	6 (2,6-8,9)	7,58±2,4	7,6 (3,3-14,5)	,03
sT3	3,17±,58	3,24 (2,15-4,26)	3,36±,36	3,36 (2,83-4,3)	,231
sT4	1,16±,23	1,08 (,91-1,68)	1,22±,13	1,21 (1,03-1,57)	,063
TSH	1,52±,7	1,34 (,774-3,13)	1,7±,87	1,58 (,63-5,19)	,461
Anti-T	108,06±176,47	29,9 (6,69-571,2)	98,55±291,76	22,41 (3,3-1508)	,565
Anti-TPO	6,45±12,56	,32 (,03-44,07)	41,26±179,85	,39 (,01-914,3)	,925
MDA	3,57±2,57	3,43 (,71-8,86)	5,17±1,54	5 (2,86-9,29)	,026
NO	14,49±7,79	12,07 (4,67-30,43)	9,06±4,93	8,2 (3,91-28,8)	,009
SOD	7,24±1,36	6,97 (4,19-10,32)	8,21±1,88	8,04 (5,21-14,65)	,032
GPx	101,68±16,46	103,9 (62,1-130,4)	102,35±27,55	107 (33,6-142,6)	,512

Ss: Standart sapma; yaş (yıl); demir (ug/dL); DBK (ug/dL); ferritin (ng/mL); vitamin B12 (pg/mL); folik asit (ng/mL); sT3 (pg/mL); sT4 (ng/dL); TSH (uIU/mL); anti-T (U/mL); anti-TPO (U/mL); MDA (uM); NO (uM); SOD (U/mL); GPx (nmol/dk/mL)

*:Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tedavi öncesi topikal hasta grubu ve sistemik hasta grubu MDA, NO, SOD ve GPx değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Tedavi öncesi topikal ve sistemik tedavi alan olguların oksidatif stres parametrelerinin analizi tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Tedavi öncesi topikal ve sistemik tedavi alan olguların oksidatif stres parametrelerinin analizi

Türü	Topikal		Sistemik		p*
	Ortalama±Ss	Ortanca(Min-Maks)	Ortalama±Ss	Ortanca(Min-Maks)	
MDA	2,37±1,25	2(0,43-4,43)	3,57±2,57	3,43(0,71-8,86)	,119
NO	13,44±6,35	11,2(5,65-26,52)	14,49±7,79	12,07(4,67-30,43)	,691
SOD	6,85±1,57	6,75(3,91-9,55)	7,24±1,36	6,97(4,19-10,32)	,47
GPx	110,84±18,19	112,1(78,4-147,7)	101,68±16,46	103,9(62,1-130,4)	,159

Ss:Standart sapma; MDA (uM); NO (uM); SOD (U/mL); GPx (nmol/dk/mL)

*:Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Her iki topikal ve sistemik tedavide hastalar tarafından iyi tolere edildi. 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.

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 izlendi. Sistemik tedavi alan hasta grubunda ise bir (%6,7) hastada herhangi bir iyileşme izlenmezken (A0), bir (%6,7) hastada A2, dört (%26,7) hastada A3, altı (%40) hastada A4 ve üçü (%20) hasta A5 (tam) iyileşme izlenmiştir. Hasta gruplarında iyileşme evre dağılımı tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Hasta gruplarında iyileşme evre dağılımı

Tedavi	İyileşme evresi	Sayı	Yüzde
Topikal	A0	3	20
	A1	-	-
	A2	3	20
	A3	3	20
	A4	3	20
	A5	3	20
Sistemik	A0	1	6,7
	A1	-	-
	A2	1	6,7
	A3	4	26,7
	A4	6	40
	A5	3	20

Toplam hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD ve GPx değerleri Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin arasında anlamlı fark izlenmedi. Aynı test kullanarak tedavi öncesi SALT skoru ve tedavi sonrası değerler arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,001$).

Topikal ve sistemik tedavi alan AA olgularının tedavi sonrası MDA, NO, SOD ve GPx düzeyleri tablo 14’te sunulmuştur.

Tablo 14. Tedavi sonrası oksidatif stres parametreleri

	Topikal		Sistemik		Kontrol	
	Ortalama $\pm$ Ss	Ortanca(Min-Maks)	Ortalama $\pm$ Ss	Ortanca(Min-Maks)	Ortalama $\pm$ Ss	Ortanca(Min-Maks)
MDA	3,39 $\pm$ 2,49	3,29(0,71-8)	2,58 $\pm$ 2,92	1,14(0,71-11,71)	5,17 $\pm$ 1,54	5(2,86-9,29)
NO	12,13 $\pm$ 3,6	11,63(5,43-20,65)	11,89 $\pm$ 5,18	10,76(4,57-20,98)	9,06 $\pm$ 4,93	8,2(3,91-28,8)
SOD	7,62 $\pm$ 1,24	7,42(5,94-10,7)	6,8 $\pm$ 1,9	7,28(1,8-9,89)	8,21 $\pm$ 1,88	8,04(5,21-14,65)
GPx	110,17 $\pm$ 24,93	107(75,4-159,9)	124,62 $\pm$ 25,91	120,2(98,8-200,7)	102,35 $\pm$ 27,55	107(33,6-142,6)

Ss: Standart sapma; MDA (uM); NO (uM); SOD (U/mL); GPx (nmol/dk/mL)

Topikal tedavi alan hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD ve GPx değerleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Tedavi öncesi SALT skoru ve tedavi sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Topikal tedavi alan hastaların tedavi öncesi ortalama SALT skoru 5,13 $\pm$ 3,73 (ortanca:4) iken tedavi sonrasında 3 $\pm$ 3,42 (ortanca:2) değerine düştü ($p<0,05$). Topikal tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin değerlendirmesi tablo 15’te sunulmuştur.

Tablo 15. Topikal tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin değeriendirilmesi

	Ortalama±Ss	Ortanca (Min-Maks)	p*
MDAö	2,37±1,25	2 (,43-4,43)	,233
MDAs	3,39±2,49	3,29 (,71-8)	
NOö	13,44±6,35	11,2 (5,65-26,52)	,478
NOs	12,13±3,6	11,63 (5,43-20,65)	
SODö	6,85±1,57	6,75 (3,91-9,55)	,379
SODs	7,62±1,24	7,42 (5,94-10,7)	
GPXö	110,84±18,19	112,1 (78,4-147,7)	,925
GPXs	110,17±24,93	107 (75,4-159,9)	
SALTö	5,13±3,73	4 (2-17)	,013
SALTs	3±3,42	2 (0-11)	

Ss: Standart sapma; MDA (uM); NO (uM); SOD (U/mL); GPx (nmol/dk/mL); SALT (%)

ö: tedavi öncesi s: tedavi sonrası

* Wilcoxon Sıralı işaretler testi uygulanmıştır

Sistemik tedavi alan hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD ve GPx değeri karşılaştırıldı. MDA, NO, SOD değeriinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken, GPx değeriinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi (p<0,05). Tedavi öncesi SALT skoru ve tedavi sonrası değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Tedavi öncesi ortalama SALT skoru 27,4±26,1 (ortanca:18) iken tedavi sonrası ortalama olarak 9,8±26,1 (ortanca:5) izlendi (p<0,05). Tablo 16’da sistemik tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin değeriendirilmesi sunulmuştur.

Tablo 16. Sistemik tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin değeriendirilmesi

	Ortalama±Ss	Ortanca (Min-Maks)	p*
MDAö	3,57±2,57	3,43 (,71-8,86)	,268
MDAs	2,58±2,92	1,14 (,71-11,71)	
NOö	14,49±7,79	12,07 (4,67-30,43)	,233
NOs	11,89±5,18	10,76 (4,57-20,98)	
SODö	7,24±1,36	6,97 (4,19-10,32)	,733
SODs	6,8±1,9	7,28 (1,8-9,89)	
GPXö	101,68±16,46	103,9 (62,1-130,4)	,008
GPXs	124,62±25,91	120,2 (98,8-200,7)	
SALTö	27,4±26,1	18 (5-100)	,001
SALTs	9,8±13,06	5 (0-49)	

Ss: Standart sapma; MDA (uM); NO (uM); SOD (U/mL); GPx (nmol/dk/mL); SALT (%)

ö: tedavi öncesi s: tedavi sonrası

* Wilcoxon Sıralı işaretler testi uygulanmıştır

Topikal tedavi alan olguların tedavi sonrası oksidatif stres parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) düşük ve NO değerleri ($p<0,05$) yüksek izlendi. SOD ve GPx düzeylerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Tablo 17’de topikal tedavi sonrası hasta grubu ve kontrol grubu oksidatif parametrelerin karşılaştırma bilgileri sunulmuştur.

Tablo 17. Topikal tedavi sonrası hasta grubu ve kontrol grubu oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırması

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p*
	Ortalama±Ss	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±Ss	Ortanca (Min-Maks)	
MDA	3,39±2,49	3,29 (,71-8)	5,17±1,54	5 (2,86-9,29)	,021
NO	12,13±3,6	11,63 (5,43-20,65)	9,06±4,93	8,2 (3,91-28,8)	,028
SOD	7,62±1,24	7,42 (5,94-10,7)	8,21±1,88	8,04 (5,21-14,65)	,233
GPx	110,17±24,93	107 (75,4-159,9)	102,35±27,55	107 (33,6-142,6)	,359

Ss: Standart sapma; MDA (uM); NO (uM); SOD (U/mL); GPx (nmol/dk/mL)

*:Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Sistemik tedavi alan hastaların tedavi sonrası GPx (124,62±25,91) değerleri tedavi öncesi GPx (101,68±16,46 nmol/dk/mL) değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Sistemik tedavi alan olguların tedavi sonrası oksidatif stres parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA ve SOD düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) düşük ve GPx değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). NO düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Tablo 18’de sistemik tedavi sonrası hasta grubu ve kontrol grubu oksidatif parametrelerinin karşılaştırma bilgileri sunulmuştur.

Tablo 18. Sistemik tedavi sonrası hasta grubu ve kontrol grubu oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırması

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p*
	Ortalama±Ss	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±Ss	Ortanca (Min-Maks)	
MDA	2,58±2,92	1,14 (,71-11,71)	5,17±1,54	5 (2,86-9,29)	,005
NO	11,89±5,18	10,76 (4,57-20,98)	9,06±4,93	8,2 (3,91-28,8)	,097
SOD	6,8±1,9	7,28 (1,8-9,89)	8,21±1,88	8,04 (5,21-14,65)	,029
GPx	124,62±25,91	120,2 (98,8-200,7)	102,35±27,55	107 (33,6-142,6)	,015

Ss: Standart sapma; MDA (uM); NO (uM); SOD (U/mL); GPx (nmol/dk/mL)

*:Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastalık şiddetine göre SALT grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD ve GPx değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Cinsiyet açısından karşılaştırma yapıldığında topikal tedavi alan hastalarda erkek ve kadın grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Sistemik tedavi alan grupta MDA, NO ve SOD için benzer sonuçlar izlenirken, erkek hasta grubunda tedavi sonrası görülen istatistiksel olarak anlamlı GPx artışı kadın hasta grubunda izlenmedi. Aynı karşılaştırmada erkek grubunda tedavi sonrası SALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenirken, kadın grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Cinsiyet açısından oksidatif stres parametrelerinin toplam hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmesi

Cinsiyet		MDA	SOD	GPX	NO	SALT
Erkek	p*	,651	,487	,024	,566	,001
Kadın	p*	,374	,139	,674	,086	,107

* Wilcoxon Sıralı işaretler testi uygulanmıştır.

İyileşme oranına göre MDA, NO, SOD ve GPx değerleri karşılaştırıldığında, A0-3 gruplarında tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). A4 iyileşme grubunda ise SOD tedavi sonrası değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p<0,05$) izlendi, diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$). A5 iyileşme grubunda da tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken GPx değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p<0,05$) izlendi (Tablo 20).

Tablo 20. İyileşme evresi açısından oksidatif stres parametrelerinin sistemik tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmesi

İyileşme evresi		MDA	NO	SOD	GPX
A0	p*	,715	,715	1	,285
A2	p*	,465	1	,068	,144
A3	p*	,499	,31	,612	,499
A4	p*	,594	,594	,038	,086
A5	p*	,6	,141	,753	,028

* Wilcoxon Sıralı işaretler testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

AA vücutta kıllı herhangi bir alanı etkileyen skarsız kıl kaybı ile karakterize kıl folikülünün T lenfositler aracılığıyla oluşan otoimmün organ spesifik bir hastalıdır (1,2). Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte inflamasyonun AA patogeneğinde önemli bir rolü olduğu düşünülmekte olup inflamasyonu tetikleyen faktörler pek çok çalışmada araştırılmıştır (34,179).

AA her iki cinstede görülen bir hastalıktır. Çalışmamıza 21 (%70) erkek ve 9 (%30) kadın hasta alındı ve erkek:kadın oranı 2,3:1 idi. Bazı çalışmalarda AA her iki cinstede eşit olarak görülürken (36) çalışmamızda olduğu gibi hastalığın erkeklerde daha yüksek oranda izlendiği araştırmalar da bulunmaktadır (35).

Genellikle genç yaşlarda başlayan hastalık stres ve psikolojik morbidite yaratarak yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemektedir (4). Çalışmamıza katılan toplam 30 hastanın ortalama yaşı 30,3 yıl ve yaş aralığı 18-50 yıl arasındaydı. Topikal tedavi alan hastaların ortalama yaşı $33,13 \pm 10,8$ (ortanca:34) yıl ve yaş aralığı 19-50 yıl arasındayken, sistemik tedavi alan hastaların ortalama yaşı $27,46 \pm 7,4$ (ortanca:25) yıl ve yaş aralığı 18-41 yıl arasındaydı. Bu bulgularımız hastalığın prevalansının ikinci ve dördüncü dekatlar arasında arttığını ve hastaların %85'inin 40 yaş altında olduğunu saptayan diğer çalışmalarla da uyumludur (32,39). Tan ve arkadaşlarının 219 hastayı değerlendirdiği çalışmada, hastaların yaşları 1-80 yıl arasında olup, ortalama yaş 25,2 olarak bildirilmiştir (32). Goh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar 2-90 yaş arasında olup, ortalama yaş 36,3 olarak bildirilmiştir (65). Ülkemizde Kılınç ve arkadaşlarının

110 hastayı değerlendirdiği çalışmada hastaların yaşları 4-60 yıl arasında olup, ortalama 27,8 olarak bildirilmiştir (103).

AA'nın seyrini tahmin etmek mümkün olmamakla birlikte hastaların %50'sinde bir yıl içerisinde kendiliğinden iyileşme izlenir. AA tekrarlayan bir hastalık olabildiğinden ataklar şeklinde seyredebilir. Çalışmamızda topikal tedavi alan hastaların %73,33' ilk atağını, %20'si ikinci atağını ve %6,67'si üçüncü atağını geçirirken sistemik tedavi alan hastaların %53,33'ünün ilk atağını, %26,67'sinin ikinci atağını ve %20'sinin dördüncü atak veya üstünü geçirdiği belirlenmiştir. Bulgularımız lkemizde Kavak ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmayla da uyumlu olup, bu çalışmada hastaların başvuru sırasındaki atak sayıları değerlendirildiğinde, %74,3' ilk atağını, %16,3' ikinci atağını, %3,5'i üçüncü atağını ve %5,7'si dördüncü atak veya üstünü geçirdiğini bildirmiştir (36).

AA diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir. Çalışmamızda hastaların anamnez verilerine göre %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 şeklinde otoimmün hastalıklarla birliktelik izlenmektedir. Farklı yayınlarda değişik oranlarla AA'lı hastalarda en sık (%8-28) tiroid otoimmün hastalıkları, vitiligo (%3-8), atopik dermatit (%5), astım (%1) ve allerjik rinit (%1,29) gibi hastalıklarla birliktelik tanımlanmıştır (48,62,64,302).

AA'da hastalık şiddeti ve yaygınlığını değerlendirmek amacı ile kullanılan, SALT skoru tedavi yanıtını değerlendirmek için de yararlı bir araçtır (179). Toplam hasta grubumuzdaki hastaların %83,4' S1, %10'u S2, %3,3' S3

ve %3,3'ü da S5 evresindeydi. Topikal tedavi grubumuzdaki hastaların tamamı SALT skoruna göre S1 evresindeyken sistemik tedavi alan hastaların %66,7'si S1, %20'si S2, %6,7'si S3 ve %6,7'si S5 evresindeydi. Tan ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada hastaların %58'i SALT skoruna göre S1-S2 grubunda, %32,4'ü S3-S4 grubunda yer alırken, kalan hastalar S5 grubunda (%7,8'i alopesi totalis ve %1,8'i alopesi universalis) bildirilmiştir (32). Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastaların %60,2'si S1, %17'si S2, %5,7'si S3, %5,7'si S4 ve %11,4'ü S5 olarak saptanmıştır (48).

AA'lı hastalarda tam kan sayımı, demir, DBK, ferritin, vitamin B12, folik asit, sT3, sT4, tiroid otoantikorları ve ANA değerleri hastalığa eşlik edebilecek hastalıklar açısından incelenebilmektedir. Çalışmamızda topikal tedavi grubundaki sT3 ve sT4 değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ($p<0,05$) düşük olması nedeniyle öncelikle hastaların hipotiroidizm yönünden riskli olabileceği düşünüldü, buna karşın hastalarımızın sT3 ve sT4 değerleri ve TSH normal değer aralığındaydı. Öte yandan sistemik tedavi grubu dahil edilerek yapılan değerlendirmede AA'lı olguların tiroid fonksiyonları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Literatürde subklinik hipotiroidizm saptanan AA ve vitiligosu bulunan olgular da bildirilmiştir (303).

Çalışmamızda topikal tedavi alan hasta grubunun demir, DBK, ferritin, vitamin B12 ve folik asit değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi. Sistemik tedavi alan hastalarda da kontrol grubuna göre demir, DBK, ferritin ve vitamin B12 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark

izlenmezken, folik asit düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ancak hastalarımızın folik asit değerleri normal değer aralığındaydı. Sonuçlarımız bu parametrelerin değerlendirildiği ve sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını belirleyen diğer çalışmalarla uyumlu bulundu (69,70). Bu bulgular AA'lı hastalarda demir, DBK, ferritin, vitamin B12 ve folik asit değerlerinin araştırılması gerekmediğini düşündürmektedir.

AA'nın etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte kıl follikülünün otoimmün inflamatuvar bir hastalığı olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda inflamatuvar dermatolojik hastalıkların gelişim süreci konusunda yapılan çalışmalarda oksidatif stresin rolü üzerinde durulmaktadır. Psoriasis, alerjik kontakt dermatit, akne vulgaris ve vitiligo gibi inflamatuvar veya otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde oksidatif stres ve lipid peroksidasyon ürünlerinin rolünü destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (22,159,304).

AA lezyonlarının histopatolojik incelemesinde erken dönemde foliküllerin çevresinde peribulbar lenfositik infiltrasyon görülür (72). İnflamasyonda İL-1 ve TNF- α gibi sitokinlerin rolü vardır. TNF- α 'nın mitokondriyal ROT üretimini uyardığı bilinmektedir (127,305).

AA etyopatogenezinde emosyonel stresin özel yeri vardır. Emosyonel stres nedeniyle mental maladaptasyonu gelişen hastalarda MDA gibi lipid peroksidasyon ürünleri yanında CAT ve GPx gibi enzimatik antioksidanların da artmış oldukları gösterilmiştir (306).

Bütün bu bulgularla AA'da ROT ve peroksidasyon ürünlerinin, kıl foliküllerinde hücrel hasar ve apoptoza sebep olan otoantikorların üretiminin uyarılmasında rolleri olduğu düşünülmektedir (26). AA'da oksidatif stresin primer bir olay mı olduğu, yoksa T hücre infiltrasyonundan mı kaynaklandığı ise tartışma konusudur (22).

ROT, metabolik ve fizyolojik süreçler ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlarda meydana gelebilir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Normal fizyolojik durumda oksidan ve antioksidan maddeler arasında denge vardır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış ve antioksidanlarda azalma sonucunda oksidan/antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar ve sonuçta pek çok hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (307,308).

Oksidatif stres değerlendirmesinde NO, MDA (TBARS), SOD, CAT, XO ve GPx gibi parametreler kullanılmaktadır. NO patolojik ve inflamatuvar durumlarda belirgin olarak artan lipid zarlardan kolaylıkla hücre içine geçmekte, hem hidrofilik hem de lipofilik özellik taşımaktadır (153,155). Yüksek konsantrasyonda oksijen veya süperoksit ile reaksiyona girerek diğer reaktif azot-oksijen türevleri oluşturmaktadır (153,156,157). NO, oksidatif stres ölçümü için önemli bir parametredir (25). Serbest oksijen radikallerinin membran lipidleri ile etkileşmesi zincirleme reaksiyonlarla devam eden lipid peroksidasyonunu başlatarak membran yapısının bozulmasına, permeabilite artışına, hücrenin iyon gradiyentinin sürdürülememesine ve doku hasarına yol açabilir (146,150,151,152). Lipid peroksidasyonunun son ürünü ve en iyi göstergesi olan

madde MDA (TBARS)'dır. Enzimatik antioksidan sistemin en önemli üyeleri SOD ve GPx enzimleridir. SOD, süperoksit radikallerini daha az reaktif olan hidrojen peroksit ve moleküler oksijen formuna çevirir. GPx, vücutta hidrojen peroksitin ve lipid hidroperoksitlerin detoksifikasyonunda görev alır (26,27).

Çalışmamızda AA'da oksidatif stresin değerlendirilmesi amacıyla hastaların topikal ve sistemik KS tedavileri öncesi ve sonrası plazma SOD, GPX, MDA ve NO değerleri ölçülmüştür. AA'da oksidatif stresin rolü üzerinde yapılan az sayıda çalışmadaki veriler oksidan aktivitede artma (29) ve/veya antioksidan aktivitede azalma ya da oksidan/antioksidan dengede bozulmaya (20,21,22) işaret etmektedir. Bununla birlikte AA'da oksidatif stresi tedavi ajanı ve tedavi yanıtıyla ilişkisi daha önce araştırılmamıştır. Çalışmamızda amacımız MDA, NO, SOD ve GPx plazma düzeylerini ölçerek AA hastalığının patogenezinde oksidatif stresin rolünü anlamak, topikal ve sistemik KS tedavilerinin oksidatif stres üzerindeki etkisini değerlendirmek, oksidatif stresin hastalık şiddeti ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmamızda topikal tedavi alan hasta grubunun tedavi öncesi NO değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek ($p<0,05$) saptandı. Aynı şekilde sistemik tedavi alan hasta grubunun tedavi öncesi NO değerleri de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek ($p<0,05$) belirlendi. 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 (309,310). Hastalarımızda saptadığımız yüksek NO değerleri

AA'da oksidatif hücre hasarı ve oksidatif stresin varlığını göstermektedir. Koca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24 AA'lı hasta ve 20 sağlıklı kişinin kan örneklerinde MDA, NO, SOD ve XO değerlerine bakılmıştır. Hasta grubunda MDA, NO ve XO değerleri kontrol grubundan yüksek ve SOD değerleri kontrol grubundan düşük bulunmuştur.

MDA (TBARS) lipid peroksidasyonun son ürünüdür ve lipid peroksidasyon durumunun en iyi göstergesidir. Çalışmamızda hem topikal hem de sistemik tedavi gruplarındaki hastaların tedavi öncesi MDA değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0,05$) düşük olduğu görülmüştür. Koca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AA'lı hastalarda kanda MDA düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Fattah ve arkadaşları 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. Doku çalışması yapılan 10 AA'lı hastanın kan ve doku MDA ve SOD değerlerinin arasında korelasyon izlenmiştir. Akar ve arkadaşlarının 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. Bu veriler AA'lı hastalarda kan (21,22) ve dokuda (20,22) MDA düzeylerinin arttığına işaret etmektedir. Bu çalışmalardan farklı olan bulgularımız AA'da lipid peroksidasyonun artmadığını yansıtmaktadır. Bu sonucumuz 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 eğitimi alan asistan doktorlarda yüksek emosyonel stres nedeniyle MDA değerlerinin normal popülasyondan daha yüksek olduğunu gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (311). Kontrol grubumuzun yarısının hastanemizde çalışan asistan doktorlardan oluşması da MDA değerlerinin artmasına yol açmış olabilir düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda topikal tedavi alan hasta grubunun tedavi öncesi SOD değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü ($p<0,05$). Aynı şekilde sistemik tedavi alan hasta grubunun tedavi öncesi SOD değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) ölçüde düşüktü. Koca ve arkadaşları ile Fattah ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olan bu sonucumuz AA'da enzimatik antioksidan sisteminin yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

Koca ve arkadaşları ile Fattah ve arkadaşlarının çalışmalarında kontrol grubuna göre daha düşük olan SOD düzeylerinin AA'da yetersiz enzimatik antioksidan aktiviteye sebep olduğunu ve oksidatif stres oluştuğunu düşünmüşlerdir. AA'lı hastalarda SOD düzeyini kontrol grubundan yüksek bulan Akar ve arkadaşları ise oksidatif yüke yanıt olarak SOD artışı izlendiğini, ancak bu artışın yetersiz olduğunu ve oksidatif stresin oluştuğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda topikal ve sistemik tedavi alan hasta 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 (20), birinde ise düşük bulunmuştur (29). Birbirine zıt bulguları olan her iki çalışmada da veriler enzimatik antioksidan sistemin yetersizliğiyle ilişkili bulunmuştur. Naziroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 37 AA'lı hastanın kanında TBARS, E vitamini, beta karoten ve GPx değerleri araştırılmış ve 34 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. AA'lı hastaların kan örneklerinde beta karoten düzeyleri ve GPx enziminin aktivitesi kontrol grubundan belirgin olarak düşük izlenmiştir ve TBARS düzeyinin hasta grubunda daha yüksek olduğu izlenmiştir. Naziroğlu ve arkadaşları 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.

AA'lı hastaların doku örneklerinde oksidan sistemin durumunu araştıran Akar ve arkadaşları da benzer şekilde GPx'in yüksek düzeylerinin artan oksidatif yük nedeniyle geliştiğini ancak bu artışın yetersiz olduğunu ve sonuçta yine oksidatif stres oluştuğunu düşünmüşlerdir (20).

Çalışmamızda SALT skoru, MDA, NO ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi. Ayrıca tedavi öncesi topikal ve sistemik tedavi alan olguların bu oksidatif stres parametrelerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. SALT değerleri ve SOD düzeyleri arasında eş yönlü istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir korelasyon izlendi.

Diğer yandan hasta ve kontrol gruplarında yaş ile MDA, NO, SOD ve GPx değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Fattah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AA'lı hastalarda yaş ve oksidatif stres arasında ilişki bulunmazken hastalık şiddeti ve oksidatif stres arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmiştir (22). Sonuç olarak çalışmamızda yaş ve hastalık şiddetiyle oksidatif stres arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda anti-T değerleri ile MDA, NO, SOD, GPx ve SALT değerleri arasında korelasyon izlenmedi. Anti-TPO değerleri ile MDA, NO, GPx ve SALT değerleri arasında korelasyon izlenmezken, SOD ile istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) ters yönlü korelasyon izlendi. Günümüze dek AA'da tiroid otoantikorları ve oksidatif stresin ilişkisi hakkında araştırma yapılmamıştır. Bu nedenle bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamakla birlikte hipotiroidisi olan hastalarda MDA, TBARS, SOD ve CAT yüksekliği belirlenen ve total antioksidan seviyede farklılık belirlenmeyen çalışmalar da vardır (312,313). Bulgularımız otoantikorların oksidan ve antioksidan sistem enzimleri ile doğrudan ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda tedavi öncesi oksidan/antioksidan sistem parametrelerini bir bütün olarak değerlendirdiğimizde, MDA düzeyinin kontrol grubundan düşük, NO düzeyinin yüksek, SOD düzeyinin düşük ve GPX düzeyinin kontrol grubuna benzer olduğu görülmüştür. Normal fizyolojik durumda artan serbest radikallerin yarattığı oksidatif yükü azaltmak için enzimatik antioksidanların artması beklenmektedir (20,27). Artan NO düzeylerine karşı GPx değerlerinin artmamış olması oksidatif strese karşı yanıtsızlık veya yetersiz yanıtın göstergesi

olabildiğinden (20,29) çalışmamızda belirlediğimiz GPx değerlerinin de yetersiz enzimatik antioksidan sistemin göstergesi olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda normal fizyolojik yanıtın göstergesi olarak kontrol grubunda MDA ve GPx değerleri arasında eş yönlü korelasyon izlenmiştir. Bununla birlikte hasta grubunda MDA, NO, SOD ve GPx değerlerinin arasında anlamlı korelasyon izlenmemesi antioksidan sistemdeki bir aksamının göstergesi olabilir.

Çalışmamızda enzimatik antioksidan sistemin üyelerinden SOD aktivitesi istatistiksel olarak düşük saptanmıştır. Muhtemelen ilk başta düşük düzeyi olan GPx enzimi de artan serbest radikallere karşı artmıştır ancak bu artış yetersiz olduğu için normal düzeylerde ölçülmüştür. Yanıt yetersiz olunca MDA düzeyinin düşmesine sebep olup ancak NO düzeyini etkilememiş olabilir.

AA hastaların çoğu için kozmetik bir sorun olup, özellikle genç kadınlarda ve çocuklarda ciddi psikolojik problemlere neden olabilir (125). AA için kullanılan tedavilerin hiçbirisi 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 (188). Çalışmamızda topikal tedavi alan hasta grubunda tedavi sonrası SALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) azalma izlenmiş olup hastaların %20'sinde A2, %20'sinde A3, %20'sinde A4 ve %20'sinde A5 evre ile uyumlu iyileşme izlenirken hastaların %20'sinde iyileşme belirlenmedi veya hastalığın şiddeti arttığı görüldü (A0). Klobetazol propiyonat

%0.05 köpük ile yapılan bir çalışmada, hastaların %47'sinde %25'den fazla (A2) yeni saç çıkışı izlenmiş olup, hastaların %25'inde %50'den fazla (A3,A4,A5) yeni saç çıkışı gözlenmiştir (229). Sonuç olarak çalışmamızda topikal KS tedavisinin AA tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Sistemik KS'ler AA tedavisinde farklı dozlarda ve protokollerde denenmiştir. Sistemik tedavi alan hasta grubunda tedavi sonrası SALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) düşüş izlenmiştir. Çalışmamızda sistemik tedavi alan hastaların %6,7'sinde A2, %26,7'sinde A3, %40'inde A4 ve %20'sinde tam iyileşme (A5) izlenirken hastaların %6,7'sinde iyileşme izlenmedi (A0). Yapılan çalışmalarda hastaların %60-65'inde kozmetik olarak kabul edilir (A3,A4,A5) iyileşme izlenmiştir (31,183,253). Çalışmamızın sonucu AA tedavisinde sistemik KS'leri araştıran diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

AA tedavisinde kullanılan topikal KS'lerin en önemli yan etkileri folikülit, telanjiektazi ve atrofidir. AA tedavisinde kullanılan sistemik KS'lerin en önemli yan etkileri hiperglisemi, osteoporoz, katarakt, immünsupresyon, obezite, dismenore, akne ve Cushing sendromudur (258,259,260). Topikal ve sistemik KS tedavileri hastalarımız tarafından iyi tolere edilmiştir. Topikal tedavi alan hastalarda herhangi bir yan etki izlenmemiştir. Sistemik tedavi alan hastaların %20'sinde folikülit, %13,33'ünde dispeptik yakınma, %13,33'ünde çarpıntı ve %6,67'sinde halsizlik ve yorgunluk izlendi.

Topikal tedavi alan hasta grubunda tedavi sonrası SALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) azalma ile desteklenen klinik iyileşmeye

rağmen tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Topikal tedavi alan olguların tedavi sonrası oksidatif stres parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük ($p<0,05$) ve NO değerleri ise yüksek ($p<0,05$) izlendi ve SOD ve GPx düzeylerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Topikal KS kullanımının kan NO değerlerinde belirgin azalma sağladığı alerjik kontakt dermatitli hastalarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (159). Bu bulgu AA'da görülen oksidatif stresin inflamasyondan bağımsız olabileceğini düşündürmektedir.

Sistemik tedavi alan hasta grubunda da tedavi sonrası SALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) azalma ile desteklenen klinik iyileşmeye rağmen tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO ve SOD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak bu hasta grubunda tedavi sonrası GPx değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) artış izlenmiştir. Sistemik tedavi alan olguların tedavi sonrası oksidatif stres parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA ve SOD düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ($p<0,05$) düşük ve GPx değerleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0,05$). NO düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Çalışmalarda sistemik KS tedavisinin antioksidan enzim düzeylerinde değişiklik yarattığı gösterilmiştir. Jose ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deney farelerine yüksek doz deksametazon verildikten sonra GPx aktivitesinde üç kat artış izlenmiştir. Aynı çalışmada bu artışın enzim indüksiyonu ile sağlandığı belirlenmiştir (314). Bir diğer çalışmada Öztürk ve arkadaşları sistemik KS

tedavisinin SOD, CAT ve GPx gibi antioksidan enzimleri uyarak deney farelerinin böbrek ve ince barsaklarında oluşan oksidatif hasarı azalttığını göstermişlerdir (315). 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 ise A0, A1, A2 ve A3 iyileşme evrelerinde artış izlenmezken A4 iyileşme grubunda tedavi sonrasında SOD aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) artış ve A5 iyileşme evresinde de tedavi sonrasında GPx aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) artış izlenmiştir. 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 düzelebildiğine işaret etmektedir.

AA tedavisinde kullanılan topikal ve sistemik KS'ler farklı çalışmalarda değişik başarı oranları sağlamalarına rağmen bu tedavilerle ilgili en önemli sorun yan etkileri ve yüksek nüks oranıdır (47). Çalışmalarda AA'da topikal KS ile bildirilen nüks oranı %37-63 arasında olup bazen tedavi sırasında da olabilmektedir (189,190). Sistemik KS tedavisi ile ilişkili nüks oranı daha düşük

olup %25'dir. Bir çalışmada 15 aylık takipte sistemik KS'lerin etkilerinin kalıcı olmadığı gösterilmiştir (254,258).

Sonuç olarak bulgularımız AA'lı hastalarda topikal ve sistemik KS tedavilerinin SALT değerlerinde istatistiksel olarak da anlamlı olan belirgin bir azalma sağladığını ($p<0,001$) ancak topikal KS tedavisinin MDA, NO, SOD ve GPx değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadığını, sistemik KS tedavisinin ise sadece tedavi sonrası GPx değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) yükselme sağladığını göstermektedir. Tedavi öncesi NO düzeyinin kontrol grubundan 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 durum, hastalarımızda tedavi sonrası takip yapılmadığı için kesin bir yorum yapamamakla birlikte, AA'lı hastalarda KS tedavisi sonrası izlenen nükslerin bir nedeni olabilir kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında yaş ile MDA, NO, SOD ve GPx değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu bulgu AA'lı hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda yaş ve oksidatif stres arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığını düşündürmektedir.
2. Çalışmamızda anti-T değerleri ile MDA, NO, SOD, GPx ve SALT değerleri arasında korelasyon izlenmedi. Anti-TPO değerleri ile MDA, NO, GPx ve SALT değerleri arasında korelasyon izlenmezken SOD ile istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon izlendi. Bu bulgu AA'lı hastaların otoimmün tiroid hastalıkları açısından değerlendirilmesinin önemli olabileceğini düşündürmektedir.
3. Sistemik tedavi alan hastalarda kontrol grubuna göre demir, DBK, ferritin ve vitamin B12 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken folik asit düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanması ancak değerlerin normal aralıkta olması AA'lı hastalarda anemi parametrelerin değerlendirmesinin önemli olmadığını düşündürmektedir.
4. Çalışmamızda AA'lı hastalarda tedavi öncesi NO değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığının saptanması, AA'da oksidatif hücre hasarı ve oksidatif stresin varlığını göstermektedir.

5. Çalışmamızda AA'lı hastalarda tedavi öncesi MDA değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgu oksidan/antioksidan dengenin bozulmuş olduğunu düşündürmektedir.
6. Çalışmamızda AA'lı hastalarda tedavi öncesi SOD düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olması AA'da enzimatik antioksidan sistemin yetersiz olduğunu düşündürmektedir.
7. Çalışmamızda AA'lı hastalarda tedavi öncesi GPx değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Artan ROT'lara karşı değişiklik göstermeyen GPx değerlerinin yetersiz enzimatik antioksidan sistemin göstergesi olabileceği düşünülmektedir.
8. Çalışmamızda SALT skoru, MDA, NO ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi. Bu bulgular AA'nın şiddeti ile oksidatif stres derecesi arasında ilişki olmadığını düşündürmektedir.
9. Çalışmamızda kontrol grubunda MDA ve GPx değerlerin arasında eş yönlü korelasyon izlenirken hasta grubunda MDA, NO, SOD ve GPx değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmemesi oksidan/antioksidan sistemde bozukluk olabileceğini düşündürmektedir.

10. Topikal tedavi alan hasta grubunda tedavi sonrası SALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma ile desteklenen klinik iyileşmeye rağmen tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgu topikal KS'lerin AA tedavisinde etkili olduklarını ancak oksidatif stres üzerine etkisiz olduklarını düşündürmektedir.
11. Topikal tedavi alan hastaların klinik iyileşmeye rağmen tedavi sonrası NO değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanması AA'da oksidatif stresin primer bir olay olabileceğini düşündürmektedir.
12. Sistemik tedavi alan hasta grubunda da tedavi sonrası SALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma ile desteklenen klinik iyileşmeye rağmen tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO ve SOD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemesi buna karşın tedavi sonrası GPx değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmesi AA tedavisinde kullanılan sistemik KS'lerin antioksidan enzimleri uyardığını düşündürmektedir.
13. Sistemik tedavi alan hastalarda A0,A1,A2 ve A3 iyileşme evrelerinde SOD ve GPx artışı izlenmezken A4 iyileşme grubunda tedavi sonrasında SOD aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı artış ve A5 iyileşme evresinde de tedavi sonrasında GPx aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir. Bu bulgular AA'da enzimatik

antioksidan sistemin bozuk olduğunu ancak bu defektin bazı hastalarda daha az olduğunu ve sistemik KS tedavisi ile oluşan indüksiyon ile düzeldiğini düşündürmektedir.

14. 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'li hastalarda KS tedavisi sonrası izlenen nükslerin bir nedeni olabileceği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:549-66.
2. Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev.* 2006;5:64-9.
3. Safavi K. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Dermatol* 1992;128:702.
4. Gulec AT, Tanriverdi N, Duru C, Saray Y, Akcali C. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *Int J Dermatol* 2004;43:352-6.
5. Bodemer C, Peuchmaur M, Fraitaig S, Chatenoud L, Brousse N, de Prost Y. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2000; 114:112–116.
6. Duvic M, Nelson A, de Andrade M. The genetics of alopecia areata. *Clin Dermatol* 2001; 19:135–139.
7. McDonagh AJ, Messenger AG. Alopecia areata. *Clin Dermatol* 2001; 19: 141–147.
8. McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 405–409.
9. Lontz W, Sirsjo A, Liu W, Lindberg M, Rollman O, Torma H. Increased mRNA expression of manganese superoxide dismutase in psoriasis skin lesions and in cultured human keratinocytes exposed to IL-1 beta and TNF-alpha. *Free Radic Biol Med* 1995;18:349–55.

10. Therond P, Gerbaud P, Dimon S, Anderson WB, Evain-Broin D, Raynaud F. Antioxidant enzymes in psoriatic fibroblasts and erythrocytes. *J Invest Dermatol* 1996;106:1325–8.
11. Niwa Y, Kanoh T, Sakane T, Soh H, Kawai S, Miyachi Y. Detection of enhanced lipid peroxide levels in patients with inflammatory skin diseases. *J Clin Biochem Nutr* 1987;2:245–51.
12. Emerit I. Free radicals and aging of the skin. *EXS* 1992;62:328–41.
13. Miyachi Y. Photoaging from an oxidative standpoint. *J Dermatol Sci* 1995;9:79–86.
14. Kamhieh-Milz J, Bal G, Sterzer V, Kamhieh-Milz S, Arbach O, Salama A. Reduced antioxidant capacities in platelets from patients with autoimmune thrombocytopenia purpura (ITP). *atelets*. 2011 Sep 13.
15. Lassoued S, Mseddi M, Mnif F, Abid M, Guermazi F, Masmoudi H, El Feki A, Attia H. A comparative study of the oxidative profile in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and papillary thyroid cancer. *Biol Trace Elem Res*. 2010;138:107-15.
16. Profumo E, Buttari B, Rigan`o R. Oxidative Stress in Cardiovascular Inflammation: Its Involvement in Autoimmune Responses. *International Journal of Inflammation*. Volume 2011, Article ID 295705, 6 pages.
17. Lu W, Shapiro J, Yu M, Barekatin A, Lo B, Finner A, et al. Alopecia areata: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 2006;8:1-19.

18. Paus R, Slominski A, Czarnecki BM. Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol Med* 1993;66:541-54.
19. McElwee KJ, Tobin DJ, Bystryn JC, King LE Jr, Sundberg JP. Alopecia areata: an autoimmune disease? *Exp Dermatol* 1999;8:371-9.
20. Akar A, Arca E, Erbil H, Akay C, Sayal A, Gur AR. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the scalp of patients with alopecia areata. *J Dermatol Sci* 2002;29:85-90.
21. Koca R, Armutcu F, Altinyazar C, Gürel A. Evaluation of lipid peroxidation, oxidant/antioxidant status, and serum nitric oxide levels in alopecia areata. *Sci Monit*, 2005; 11: 296-299
22. Fattah A, Ebrahim AA, El Okda ES. Lipid peroxidation/antioxidant activity in patients with alopecia areata. *JEADV* 2011, 25, 403–408.
23. Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. *Methods in molecular biology*. 1998, 108. 101-106.
24. Draper H.H, Squires E.J, Mahmoodi H. A comparative evaluation of thiobarbituric acid methods for the determination of malondialdehyde in biological materials. *Free Radic. Biol. Med.* 1993,15, 353-363.
25. Moncada S. The L-Arginine : nitric oxide pathway. *Acta. Physiol. Scand.* 1992,145, 201-227.
26. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 663–669.

27. Maccarrone M, Catani M, Iraci S, Melino G, Agro AF. A survey of reactive oxygen species and their role in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 8: 185–202.
28. Chiou JF, Hu ML. Elevated lipid peroxidation and disturbed antioxidant enzyme activities in plasma and erythrocytes of patients with uterine cervicitis and myoma. *Clin Biochem* 1999;32:189–92.
29. Naziroglu M, Kokcam I. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with alopecia. *Cell Biochem Funct.* 2000 Sep;18:169-73.
30. Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: past perceptions. *Int J Dermatol.* 2002;41:189-90.
31. Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol* 1996;35:22-7.
32. 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;41:748-53.
33. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ 3rd. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995;70:628-33.
34. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007;46:121-31.
35. 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;23:572-3.

36. Kavak A, Yesildal N, Parlak A, Gokdemir G, Aydogan I, Anul H, et al. Alopecia areata in Turkey: demographic and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:977-81.
37. Nanda A, Al-Fouzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol* 2002;19:482-5.
38. Price VH. Alopecia areata: clinical aspects. *J Invest Dermatol* 1991;96:68.
39. de Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorders of hair. In: Burns DA, Breathnach SM, Cox N, Griffiths CE, editors. *Rook's textbook of dermatology*. Vol. 4. 7th ed Oxford: Wiley-Blackwell; 2004;63:1-120.
40. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999;38(suppl1):19-24.
41. Price VH. Therapy of alopecia areata: on the cusp and in the future. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003;8:207-11.
42. Sato-Kawamura M, Aiba S, Tagami H. Acute diffuse and total alopecia of the female scalp. A new subtype of diffuse alopecia areata that has a favorable prognosis. *Dermatology* 2002;205:367-73.
43. Tosti A, Whiting D, Iorizzo M, Pazzaglia M, Misciali C, Vincenzi C, et al. The role of scalp dermoscopy in the diagnosis of alopecia areata incognita. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:64-7.
44. Ross EK, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:799-806.

45. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Olszewska M, Czuwara J, Rudnicka L. Alopecia areata incognita: true or false? *J Am Acad Dermatol* 2009;60:162-3.
46. Tobin DJ, Fenton DA, Kendall MD. Ultrastructural study of exclamation-mark hair shafts in alopecia areata. *J Cutan Pathol* 1990;17:348-54.
47. 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;62:177-88.
48. Yorgancılar S. Alopesi Areata Hastalarının Demografik ve klinik özellikleri. Uzmanlık tezi. Diyarbakır:Dicle Üniversitesi,2010.
49. Hatzis J, Kostakis P, Tosca A, Parissis N, Nicolis G, Varelzidis A, Stratigos J. Nuchal nevus flammeus as a skin marker of prognosis in alopecia areata. *Dermatologica*. 1988;177:149-51.
50. Kiremitçi Ü, Kalaycıyan A, Şenocak M, Tüzün Y. Şarap lekesi işareti: Alopesi areata'da kötü prognoz göstergesi midir? *Dermatose* 2004;3:160-2.
51. Kwong RA, Kossard S. Alopecia areata masquerading as frontal fibrosing alopecia. *Australas J Dermatol*. 2006 Feb;47:63-6.
52. Zlotogorski A, Panteleyev AA, Aita VM, Christiano AM. Clinical and molecular diagnostic criteria of congenital atrichia with papular lesions. *J Invest Dermatol* 2002;118:887-90.
53. Lew BL, Shin MK, Sim WY. Acute diffuse and total alopecia: a new subtype of alopecia areata with a favorable prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:85-93.

54. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:438-41.
55. Önder M, Özsoy E, Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B. Pediyatrik dermatoloji’de Alopesi areata. *istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;* 2005:501-8.
56. Arca E, Kumrulu Z. Alopesi areatada etyopatogenez, klinik ve tanı . *Dermatos* 2003;2: 83-9.
57. Walker SA, Rothman S. A statistical study and consideration of endocrine influences. *J Invest Dermatol* 1950;14: 403-13.
58. Gandhi V, Baruah MC, Bhattacharaya SN. Nail changes in alopecia areata: incidence and pattern. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:114-5.
59. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:240-1.
60. Hordinsky MK. Clinical presentations of alopecia areata. *Dermatol Therapy* 2001;14:291-6.
61. Elieff D, Sundby S, Kennedy W, Hordinsky M. Decreased sweat-gland number and function in patients with alopecia areata. *Br J dermatol* 1991;125:130-5.
62. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad 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;5:11.

63. Kasumagic-Halilovic E. Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008;16: 123-5.
64. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9:73-8.
65. 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;20:1055-60.
66. Wang SJ, Shohat T, Vadheim C, Shellow W, Edwards J, Rotter JI. Increased risk for type I (insulin-dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata (AA). *Am J Med Genet* 1994;51:234-9.
67. Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, Garcí'a-Herna'ndez MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol* 2003;42:434-7.
68. Recupero SM, Abdolrahimzadeh S, De Dominicis M, Mollo R, Carboni I, Rota L, et al. Ocular alterations in alopecia areata. *Eye* 1999;13:643-6.
69. 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;75:552.
70. Ertugrul DT, Karadag AS, Takci Z, Bilgili SG, Ozkol HU, Tural E, Akin KO. Serum holotranscobalamine, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in alopecia areata patients. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;32:1-3.

71. Messenger AG, Slater DN, Bleehen SS. Alopecia areata: alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. *Br J Dermatol* 1986;114:337-47.
72. Weedon D. Diseases of cutaneous appendages. In: Weedon D, editor. *Weedon's skin pathology*. London: Churchill Livingstone; 2002.
73. Elston DM, McCollough ML, Bergfeld WF, Liranzo MO, Heibel M. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:101-6.
74. El Darouti M, Marzouk SA, Sharawi E. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:305-7.
75. Todes-Taylor N, Turner R, Wood GS, Stratte PT, Morhenn VB. T cell subpopulations in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:216-23.
76. Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol* 2003;139:1555-9.
77. Tobin DJ. Morphological analysis of hair follicles in alopecia areata. *Microsc Res Tech* 1997;38:443-51.
78. Sperling LC. Alopecia areata. In: Sperling LC, editor. *An atlas of hair pathology with clinical correlations*. 1st ed New York: Parthenon Publishing; 2003. pp. 109-38.
79. Tobin DJ, Fenton DA, Kendall MD. Cell degeneration in alopecia areata. An ultrastructural study. *Am J Dermatopathol* 1991;13:248-56.

80. Whiting DA. Histopathology of alopecia areata in horizontal sections of scalp biopsies. *J Invest Dermatol* 1995;104(suppl 5) 26S-7S.
81. Lever WF, Schaumburg Lever G. Histopathology of the skin, S. B. Lippincott Company, 1983;pp. 202-3.
82. Lee JY, Hsu ML. Alopecia syphilitica, a simulator of alopecia areata: histopathology and differential diagnosis. *J Cutan Pathol* 1991;18:87-92.
83. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366:1515-25.
84. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med*. 1999;341:491-7.
85. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr Biol*. 2009;19:R132-42.
86. Tobin DJ. The cell biology of human hair follicle pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24:75-88.
87. Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol*. 2006;126:1459-68.
88. McElwee KJ. Etiology of cicatricial alopecias: a basic science point of view. *Dermatol Ther*. 2008;21:212-20.
89. Khoury EL. The dermis and the subcutis. In: Weedon D. Weedon's skin pathology. Vol. I. 3rd ed. London: Churchill Livingstone/Elsevier, 2009;pp. 422-4., Dy LC 2011

90. Freyschmidt-Paul P, McElwee KJ, Hoffmann R. Alopecia areata. In: Whiting DA, Blume-Peytavi U, Tosti A, editors. Hair growth and disorders. Berlin: Springer; 2008. pp. 311-32.
91. Vogt A, McElwee KJ, Blume-Peytavi U. Biology of the hair follicle. In: Whiting DA, Blume-Peytavi U, Tosti A, editors. Hair growth and disorders. Berlin: Springer; 2008. pp. 1-22.
92. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, Tobin DJ, Hermes B, Cotsarelis G, Rückert R, Paus R. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol*. 2000;142:862-73.
93. Paus R, Theoharides TC, Arck PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection'. *Trends Immunol*. 2006 ;27:32-9.
94. Meyer KC, Klatte JE, Dinh HV, Harries MJ, Reithmayer K, Meyer W, Sinclair R, Paus R. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *Br J Dermatol*. 2008;159:1077-85.
95. Ito T, Ito N, Bettermann A, Tokura Y, Takigawa M, Paus R. Collapse and restoration of MHC class-I-dependent immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model. *Am J Pathol* 2004;164:623-34.
96. Höglund P, Brodin P. Current perspectives of natural killer cell education by MHC class I molecules. *Nat Rev Immunol* 2010;10:724-34.
97. Carson MJ, Doose JM, Melchior B, Schmid CD, Ploix CC. CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev* 2006;213:48-65.
98. Niederkorn JY. See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege. *Nat Immunol* 2006;7:354-9.

99. Natarajan K, Dimasi N, Wang J, Mariuzza RA, Margulies DH. Structure and function of natural killer cell receptors: multiple molecular solutions to self, nonself discrimination. *Annu Rev Immunol* 2002;20:853-85.
100. Ito T, Ito N, Saathoff M, et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol* 2008;128:1196-206.
101. King LE Jr, McElwee KJ, Sundberg JP. Alopecia areata. *Curr Dir Autoimmun* 2008;10:280-312.
102. McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:405-9.
103. Kılınç I, Alper S, Ceylan C. Alopesi areatalı olgularda hasta profili: Bir retrospektif çalışma. *Ege Tıp Dergisi* 2002;41:25-7.
104. Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA, Bystryn JC. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994;102: 721-4.
105. Tobin BJ, Bystryn JC. Immunity to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995;104(5 Suppl):13-4.
106. Kalish RS, Gilhar A. The immunology of alopecia areata and potential application to novel therapies. *Dermatol Therapy* 2001;14:322-8.
107. Gülekon A, Gürer MA, Bozkurt M, Keskin N. The effects of DNCB therapy on the T-cell subsets of the cases with alopecia areata. *Int J Dermatol*. 1989 ;28:684-5.
108. Tobin DJ. Characterization of Hair Follicle Antigens Targeted by the Anti-Hair Follicle Immune Response. *Invest Dermatol* 2003;8:176-81.

109. McDonagh AJG, Messenger AG. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996; 14:661-70.
110. Kalish RS, Gilhar A. Alopecia areata: Autoimmunity- The evidence is compelling. *Invest Dermatol* 2003;8:164-7.
111. Sundberg JP, McElwee KJ, Whiting DA, King LE Jr. Alopecia areata: spontaneous and skin graft-induced mouse models. In: Chan LS, editor. *Animal models of human inflammatory skin diseases. Vol V.* Boca Raton, FL: CRC Press; 2003. pp. 429-50.
112. McElwee KJ. Alopecia areata: spontaneous rat model of alopecia areata. In: Chan LS, editor. *Animal models of human inflammatory skin diseases. Vol V.* Boca Raton, FL: CRC Press; 2003. pp. 451-68.
113. Sundberg JP, Cordy WR, King LE Jr. Alopecia areata in aging C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol* 1994;102:847-56.
114. Zhang JG, Oliver RF. Immunohistological study of the development of the cellular infiltrate in the pelage follicles of the DEBR model for alopecia areata. *Br J Dermatol* 1994;130:405-14.
115. McElwee KJ, Boggess D, King LE Jr, Sundberg JP. Experimental induction of alopecia areata-like hair loss in C3H/HeJ mice using full-thickness skin grafts. *J Invest Dermatol* 1998;111: 797-803.
116. Carroll JM, McElwee KJ, King LE Jr, Byrne MC, Sundberg JP. Gene array profiling and immunomodulation studies define a cell-mediated immune response underlying the pathogenesis of alopecia areata in a mouse model and humans. *J Invest Dermatol* 2002;119:392-402.

117. Freyschmidt-Paul P, Seiter S, Zoller M, Konig A, Ziegler A, Sundberg JP, et al. Treatment with an anti-CD44v10-specific antibody inhibits the onset of alopecia areata in C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol* 2000;115:653-7.
118. McElwee KJ, Spiers EM, Oliver RF. In vivo depletion of CD81 T cells restores hair growth in the DEBR model for alopecia areata. *Br J Dermatol* 1996;135:211-7.
119. McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, Kissling S, Hummel S, Vitacolonna M, et al. Transfer of CD8(1) cells induces localized hair loss whereas CD4(1)/CD25(-) cells promote systemic alopecia areata and CD4(1)/CD25(1) cells blockade disease onset in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol* 2005;124:947-57.
120. Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, Kalish RS. Mediation of alopecia areata by cooperation between CD41 and CD81 T lymphocytes: transfer to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *Arch Dermatol* 2002;138: 916-22.
121. Sun J, Silva KA, McElwee KJ, King LE Jr, Sundberg JP. The C3H/HeJ mouse and DEBR rat models for alopecia areata: review of preclinical drug screening approaches and results. *Exp Dermatol* 2008;17:793-805.
122. Zoller M, Gupta P, Marhaba R, Vitacolonna M, Freyschmidt-Paul P. Anti-CD44-mediated blockade of leukocyte migration in skin-associated immune diseases. *J Leukoc Biol* 2007;82: 57-71.
123. Marhaba R, Vitacolonna M, Hildebrand D, Baniyash M, Freyschmidt-Paul P, Zoller M. The importance of myeloidderived suppressor cells in the regulation

- of autoimmune effector cells by a chronic contact eczema. *J Immunol* 2007; 179:5071-81.
124. Hoffmann R, Eicheler W, Huth A, Wenzel E, Happle R. Cytokines and growth factors influence hair growth in vitro: possible implications for the pathogenesis and treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1996;288:153-6.
 125. Olsen EA, Paus R, Messenger AG. Hair growth disorders. In: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. 7th ed. New York: Mc Graw Hill, 2008;pp. 762-5.
 126. Freyschmidt-Paul P, McElwee KJ, Hoffmann R, Kissling S, Hummel S et al. Reduced expression of Interleukin-2 decreases the frequency alopecia areata onset in C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol* 2005;125:945-51.
 127. 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;135:942-8.
 128. Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, Happle R, Henninger HP et al. Cytokine mRNA levels in alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropanone. *J Invest Dermatol* 1994;103:530-3.
 129. Lortkipandize NT, Tevzadze MSh, Kamkamidze GK. Interferon gamma and neopterin in alopecia areata. *Georgian Med News* 2005;123:53-7.

130. Tanyasiri K, Hira K, Mitsuishi K, Ueki R, Ogawa H et al. Interleukin-16 in patients with alopecia areata. *J Dermatol Sci* 2005;37:55-7.
131. Luger TA, Lotti T. Neuropeptides: role in inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:207-11.
132. Green J, Sinclair RD. Genetics of alopecia areata. *Austral J Dermatol* 2000;41:213-8.
133. Stankler L. Synchronous alopecia areata in two siblings: a possible viral aetiology. *Lancet* 1979;1:1303-4.
134. Alsaleh QA, Nanda A, al-Hasawi F, el-Kashlan M. Concurrent appearance of alopecia areata in siblings. *Pediatr Dermatol* 1995;12:285-6.
135. Sundberg JP, Silva KA, Li R, Cox GA, King LE Jr. Adult-onset alopecia areata is a complex polygenic trait in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol* 2004;123:294-7.
136. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007;117:2019-27.
137. Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Gordon D, Petukhova L, Mo J, Gilliam TC, et al. Genomewide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata. *Am J Hum Genet* 2007;80:316-28.
138. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature* 2010;466: 113-7.
139. Brauner GJ, Goodheart HP. Dermatologic care behind bars. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1066-73.

140. Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Stress and alopecia areata: a psychodermatologic study. *Acta Derm Venereol* 1997;77: 296-8.
141. Perini GI, Veller Fornasa C, Cipriani R, Bettin A, Zecchino F, Peserico A. Life events and alopecia areata. *Psychother Psychosom* 1984;41:48-52.
142. Brajac I, Tkalcic M, Dragojevic DM, Gruber F. Roles of stress, stress perception and trait-anxiety in the onset and course of alopecia areata. *J Dermatol* 2003;30:871-8.
143. Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, Gaetano P, Baliva G, Melchi CF, et al. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. *Psychosomatics* 2003;44:374-81.
144. Kakourou T, Karachristou K, Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:356-9.
145. Liakopoulou M, Alifieraki T, Katideniou A, Kakourou T, Tselalidou E, Tsiantis J, et al. Children with alopecia areata: psychiatric symptomatology and life events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:678-84.
146. Bayamlioğlu H. Hiperlipidemide serum adiponektin düzeyleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi. Ankara:Gazi Üniversitesi,2012.
147. Ardağ A. Antioksidan Kapasite Tayin Yöntemlerinin Analitik Açıdan Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2008.

148. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. YYU Vet Fak Derg 2004; 15:91-96.
149. Tekin Ö. Akne vulgariste doksisisiklin ve isotretinoin tedavilerinin antioksidan sisteme etkileri. Uzmanlık tezi. Ankara:Gazi Üniversitesi,2009.
150. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in helath and disease. J Clin Pathol 2011; 54:176-86.
151. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxiareoxygenation injury. Am J Physiol Cell Physiol 2002; 282: 227-41.
152. Mertoğlu A. Oksitan ve antioksidan etki flimleri. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi Ocak 1993; Cilt VII. Sayı 1.
153. Kırhan İ. Dekompanse kalp yetersizliği hastalarında tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Şanlıurfa:Harran Üniversitesi,2011.
154. Ghafourifar P, Cadenas E. Mitochondrial nitric oxide synthase. Trends Pharmacol Sci. 2005; 26: 190-5.
155. Chiueh CC. Neuroprotective properties of nitric oxide. Ann N Y Acad Sci. 1999; 890: 301-11.
156. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Oksijen toksisitesi ve serbest radikal örsentisi. Bölüm 24. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım Kitabında. İnal ME, Atık U, Aksoy N, Haşimi A (çeviri editörleri). İkinci baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2007: pp.439-57.

157. 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: 44-84.
158. Pastore S, Mariani V, Lulli D, Gubinelli E, Raskovic D, Mariani S, Stancato A, de Luca C, Pecorelli A, Valacchi G, Potapovich AI, Kostyuk VA, Korkina LG. Glutathione peroxidase activity in the blood cells of psoriatic patients correlates with their responsiveness to Efalizumab. *Free Radic Res.* 2011;45:585-99.
159. Sahin S, Onder M, Sancak B, Bukan N, Gürer MA. The role of nitric oxide in allergic contact dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 2001;293:214-7.
160. Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St Groth B, Vinuesa CG. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature* 2005;435:590-7.
161. Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell* 2007;130:25-35.
162. Offidani A, Amerio P, Bernardini ML, Feliciani C, Bossi G. Role of cytomegalovirus replication in alopecia areata pathogenesis. *J Cutan Med Surg.* 2000 ;4:63-5.
163. Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:418-25.

164. McElwee K, Freyschmidt-Paul P, Ziegler A, Happle R, Hoffmann R. Genetic susceptibility and severity of alopecia areata in human and animal models. *Eur J Dermatol*. 2001;11:11-6.
165. Rodriguez TA, Duvic M; National Alopecia Areata Registry. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:137-9.
166. Ikeda T. Produced alopecia areata based on the focal infection theory and mental motive theory. *Dermatologica*. 1967;134:1-11.
167. Theofilopoulos AN. The basis of autoimmunity: part I. Mechanisms of aberrant self-recognition. *Immunol Today* 1995;16:90-8.
168. Theofilopoulos AN. The basis of autoimmunity: part II. Genetic predisposition. *Immunol Today* 1995;16:150-9.
169. Botchkareva NV, Ahluwalia G, Shander D. Apoptosis in the hair follicle. *J Invest Dermatol* 2006;126:258-64.
170. Weedon D, Strutton G. Apoptosis as the mechanism of the involution of hair follicles in catagen transformation. *Acta Derm Venereol* 1981;61:335-9.
171. Lindner G, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Ling G, van der Veen C, Paus R. Analysis of apoptosis during hair follicle regression (catagen). *Am J Pathol* 1997;151:1601-17.
172. Eichmuller S, van der Veen C, Moll I, Hermes B, Hofmann U, Muller-Rover S, et al. Clusters of perifollicular macrophages in normal murine skin: physiological degeneration of selected hair follicles by programmed organ deletion. *J Histochem Cytochem* 1998;46:361-70.

173. Parakkal PF. Role of macrophages in collagen resorption during hair growth cycle. *J Ultrastruct Res* 1969;29:210-7.
174. Ueno H, Klechevsky E, Morita R, Asford C, Cao T, Matsui T, et al. Dendritic cell subsets in health and disease. *Immunol Rev* 2007;219:118-42.
175. Albert ML, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature* 1998;392:86-9.
176. Mehling A, Beissert S. Dendritic cells under investigation in autoimmune disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2003;38:1-21.
177. Zoller M, McElwee KJ, Engel P, Hoffmann R. Transient CD44 variant isoform expression and reduction in CD4(1)/CD25(1) regulatory T cells in C3H/HeJ mice with alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2002;118:983-92.
178. Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2: CD004413.
179. 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;51:440-7.
180. Garg S, Messenger AG. Alopecia areata: evidence-based treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:15-8.
181. Abell E, Munro DD. Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector. *Br J Dermatol* Abell E, Munro DD. Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector. *Br J Dermatol* 1973;88:55-9.

182. Porter D, Burton JL. A comparison of intra-lesional triamcinolonehexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1971;85:272-3.
183. Hull SPM, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003;149:692-99.
184. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2010 ;62:191-202.
185. Sohn KC, Jang S, Choi DK, Lee YS, Yoon TJ, Jeon EK, et al. Effect of thioredoxin reductase 1 on glucocorticoid receptor activity in human outer root sheath cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;356:810-5.
186. Downs AM, Lear JT. Kennedy CT, Anaphylaxis to intradermal triamcinolone acetonide. *Arch Dermatol* 1998;134:1163-4.
187. Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. *Arch Dermatol* 2000;136:1276-7.
188. 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, investigatorblinded trial. *Int J Dermatol* 2003;42:572-5.
189. 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;49:96-8.

190. 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 acneform response. *Dermatologica* 1970;141:193-202.
191. Wester RC, Maibach HI, Guy RH, Novak E. Minoxidil stimulates cutaneous blood flow in human balding scalps: pharmacodynamics measured by laser Doppler velocimetry and photopulse plethysmography. *J Invest Dermatol* 1984;82:515-7.
192. Bunker CB, Dowd PM. Alterations in scalp blood flow after the epicutaneous application of 3% minoxidil and 0.1% hexyl nicotinate in alopecia. *Br J Dermatol* 1987;117:668-9.
193. Lachgar S, Charveron M, Gall Y, Bonafe JL. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol* 1998;138:407-11.
194. Uno H, Cappas A, Brigham P. Action of topical minoxidil in the bald stump-tailed macaque. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:657-68.
195. Mori O, Uno H. The effect of topical minoxidil on hair follicular cycles of rats. *J Dermatol* 1990;17:276-81.
196. Buhl AE, Waldon DJ, Conrad SJ, Mulholland MJ, Shull KL, Kubicek MF, et al. Potassium channel conductance: a mechanism affecting hair growth both in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 1992;98:315-9.
197. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol* 2004;150:186-94.

198. Hordinsky MK. Medical treatment of noncicatricial alopecia. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25:51-5.
199. Galbraith GM, Thiers BH. In vitro suppression of human lymphocyte activity by minoxidil. *Int J Dermatol* 1985;24:249-51.
200. Fiedler-Weiss VC. Potential mechanisms of minoxidil-induced hair growth in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:653-6.
201. Price VH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:730-6.
202. Price VH. Topical minoxidil (3%) in extensive alopecia areata, including long-term efficacy. *J Am Acad Dermatol* 1987;16: 737-44.
203. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T, Koperski JA, Swinehart JM, Tschen EH, et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:377-85.
204. Olsen EA, Whiting D, Bergfeld W, Miller J, Hordinsky M, Wanser R, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:767-74.
205. Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, Dunlap F, Kantor I, Pandya AG, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:541-53.

206. Tang L, Cao L, Sundberg JP, Lui H, Shapiro J. Restoration of hair growth in mice with an alopecia areata-like disease using topical anthralin. *Exp Dermatol* 2004;13:5-10.
207. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003;149:692-9.
208. Fiedler VC, Wendrow A, Szpunar GJ, Metzler C, DeVillez RL. Treatment-resistant alopecia areata. Response to combination therapy with minoxidil plus anthralin. *Arch Dermatol* 1990;126:756-9.
209. Schmoeckel C, Weissmann I, Plewig G, Braun-Falco O. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis. *Arch Dermatol*. 1979;115:1254-5.
210. Sasmaz S, Arican O. Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata: a pilot study. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:403-6.
211. Strobel R, Rohrborn G. Mutagenic and cell transforming activities of 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (DNCB) and squaricacid-dibutylester (SADBE). *Arch Toxicol* 1980;45:307-14.
212. Summer KH, Goggelmann W. 1-chloro-2,4-dinitrobenzene depletes glutathione in rat skin and is mutagenic in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 1980;77:91-3.
213. Wilkerson MG, Henkin J, Wilkin JK. Diphenylcyclopropenone: examination for potential contaminants, mechanisms of sensitization, and photochemical stability. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:802-7.

214. Wilkerson MG, Henkin J, Wilkin JK, Smith RG. Squaric acid and esters: analysis for contaminants and stability in solvents. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:229-34.
215. Happle R. Antigenic competition as a therapeutic concept for alopecia areata. *Arch Dermatol Res*. 1980;267:109-14.
216. Herbst V, Zoller M, Kissling S, Wenzel E, Stutz N, Freyschmidt-Paul P. Diphenylcyclopropanone treatment of alopecia areata induces apoptosis of perifollicular lymphocytes. *Eur J Dermatol* 2006;16:537-42.
217. Happle R, Klein HM, Macher E. Topical immunotherapy changes the composition of the peribulbar infiltrate in alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1986;278:214-8.
218. Wasylyszyn T, Kozlowski W, Zabielski SL. Changes in distribution pattern of CD8 lymphocytes in the scalp in alopecia areata during treatment with diphencyprone. *Arch Dermatol Res* 2007;299:231-7.
219. Orecchia G, Perfetti L. Alopecia areata and topical sensitizers: allergic response is necessary but irritation is not. *Br J Dermatol* 1991;124:509.
220. Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, Lui H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. *Arch Dermatol* 2001;137:1063-8.
221. Buckley DA, Du Vivier AW. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *Br J Dermatol* 2001;145:385-405.

222. Orecchia G, Malagoli P, Santagostino L. Treatment of severe alopecia areata with squaric acid dibutylester in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 1994;11:65-8.
223. Dall'oglio F, Nasca MR, Musumeci ML, La Torre G, Ricciardi G, Potenza C, et al. Topical immunomodulator therapy with squaric acid dibutylester (SADBE) is effective treatment for severe alopecia areata (AA): results of an open-label, paired-comparison, clinical trial. *J Dermatolog Treat* 2005;16:10-4.
224. Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:751-61.
225. Gordon PM, Aldrige RD, McVittie E, Hunter JA. Topical diphencyprone for alopecia areata: evaluation of 48 cases after 30 months' follow-up. *Br J Dermatol* 1996;134:869-71.
226. van der Steen PH, van Baar HM, Happle R, Boezeman JB, Perret CM. Prognostic factors in the treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropanone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:227-30.
227. Weise K, Kretschmar L, John SM, Hamm H. Topical immunotherapy in alopecia areata: anamnestic and clinical criteria of prognostic significance. *Dermatology* 1996;192:129-33.
228. Galadari I, Rubaie S, Alkaabi J, Galadari H. Diphenylcyclopropanone (diphencyprone, DPCP) in the treatment of chronic severe alopecia areata (AA). *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:397-401.

229. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term followup study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:438-41.
230. Aghaei S. Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone (DPCP): experience in an Iranian population. *BMC Dermatol* 2005;5:6.
231. Sotiriadis D, Patsatsi A, Lazaridou E, Kastanis A, Vakirlis E, Chrysomallis F. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in the treatment of chronic extensive alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:48-51.
232. Francomano M, Seidenari S. Urticaria after topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone. *Contact Dermatitis* 2002;47:310-1.
233. Alam M, Gross EA, Savin RC. Severe urticarial reaction to diphenylcyclopropenone therapy for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:110-2.
234. Tosti A, Guerra L, Bardazzi F. Contact urticaria during topical immunotherapy. *Contact Dermatitis* 1989;21:196-7.
235. Perret CM, Steijlen PM, Zaun H, Happle R. Erythema multiforme-like eruptions: a rare side effect of topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone. *Dermatologica* 1990;180:5-7.
236. Pan JY, Theng C, Lee J, Goh BK. Vitiligo as an adverse reaction to topical diphenylcyclopropenone. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:276-7.
237. Henderson CA, Ilchyshyn A. Vitiligo complicating diphenylcyclopropenone sensitization therapy for alopecia universalis. *Br J Dermatol* 1995;133:496-7.

238. Price VH, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:138-9.
239. Thiers BH. Topical tacrolimus: treatment failure in a patient with alopecia areata. *Arch Dermatol* 2000;136:124.
240. Rigopoulos D, Gregoriou S, Korfitis C, Gintzou C, Vergou T, Katrinaki A, et al. Lack of response of alopecia areata to pimecrolimus cream. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:456-7.
241. Feldmann KA, Kunte C, Wollenberg A, Wolfe H. Is topical tacrolimus effective in alopecia areata universalis? *Br J Dermatol* 2002;147:1031-2.
242. Park SW, Kim JW, Wang HY. Topical tacrolimus (FK506): treatment failure in four cases of alopecia universalis. *Acta Derm Venereol* 2002;82:387-8.
243. Bearden W, Anderson R. Trichiasis associated with prostaglandin analog use. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004;20:320-2.
244. Tosti A, Pazzaglia M, Voudouris S, Tosti G. Hypertrichosis of the eyelashes caused by bimatoprost. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(5 suppl):S149-50.
245. Hart J, Shafranov G. Hypertrichosis of vellus hairs of the malar region after unilateral treatment with bimatoprost. *Am J Ophthalmol* 2004;137:756-7.
246. Herane MI, Urbina F. Acquired trichomegaly of the eyelashes and hypertrichosis induced by bimatoprost. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:644-5.
247. Sasaki S, Hozumi Y, Kondo S. Influence of prostaglandin F₂alpha and its analogues on hair regrowth and follicular melanogenesis in a murine model. *Exp Dermatol* 2005;14: 323-8.

248. Roseborough I, Lee H, Chwalek J, Stamper RL, Price VH. Lack of efficacy of topical latanoprost and bimatoprost ophthalmic solutions in promoting eyelash growth in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:705-6.
249. Ross EK, Bolduc C, Lui H, Shapiro J. Lack of efficacy of topical latanoprost in the treatment of eyebrow alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1095-6.
250. Hanson M, Hill A, Duvic M. Bexarotene reverses alopecia in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2003;149:193-6.
251. Talpur R, Vu J, Bassett R, Stevens V, DuvicM. Phase I/II randomized bilateral half-head comparison of topical bexarotene 1% gel for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:592.e1-9.
252. Ehsani A, Toosi S, Seirafi H, Akhyani M, Hosseini M, Azadi R, et al. Capsaicin vs. clobetasol for the treatment of localized alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 Mar 5 [Epub ahead of print].
253. 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;39:597-602.
254. Winter RJ, Kern F, Blizzard RM. Prednisone therapy for alopecia areata. A follow-up report. *Arch Dermatol* 1976; 112:1549-52.
255. Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992;128:1467-73.

256. Burton JL, Shuster S. Large doses of glucocorticoid in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1975;55:493-6.
257. Sharma VK, Gupta S. Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata. *J Dermatol* 1999;26:562-5.
258. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:287-90.
259. 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; 212:361-5.
260. Lester RS, Knowles SR, Shear NH. The risks of systemic corticosteroid use. *Dermatol Clin* 1998;16:277-88.
261. Bolduc C, Shapiro J. The treatment of alopecia areata. *Dermatologic Therapy* 2001;14:306-16.
262. Mohamed Z, Bhouri A, Jallouli A, Fazaa B, Kamoun MR, Mokhtar I. Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:552-5.
263. Ree K. Reduction of Langerhans cells in human epidermis during PUVA therapy: a morphometric study. *J Invest Dermatol* 1982;78:488-92.
264. Taylor CR, Hawk JL. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol* 1995;133:914-8.

265. Healy E, Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata—does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br J Dermatol* 1993;129:42-4.
266. Zakaria W, Passeron T, Ostovari N, Lacour JP, Ortonne JP. 308-nm excimer laser therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:837-8.
267. Raulin C, Gundogan C, Greve B, Gebert S. Excimer laser therapy of alopecia areata—side-by-side evaluation of a representative area. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:524-6.
268. Gundogan C, Greve B, Raulin C. Treatment of alopecia areata with the 308-nm xenon chloride excimer laser: case report of two successful treatments with the excimer laser. *Lasers Surg Med* 2004;34:86-90.
269. Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata. *Dermatol Surg* 2007;33:1483-7.
270. Yamazaki M, Miura Y, Tsuboi R, Ogawa H. Linear polarized infrared irradiation using Super Lizer is an effective treatment for multiple-type alopecia areata. *Int J Dermatol* 2003;42:738-40.
271. Tzung TY, Chen CY, Tzung TY, Kao FJ, Chen WC. Infrared irradiation as an adjuvant therapy in recalcitrant alopecia areata. *Dermatol Surg* 2009;35:721-3.
272. Yoo KH, Kim MN, Kim BJ, Kim CW. Treatment of alopecia areata with fractional photothermolysis laser. *Int J Dermatol*. 2010;49:845-7.
273. Bissonnette R, Shapiro J, Zeng H, McLean DI, Lui H. Topical photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid does not induce hair regrowth in patients with extensive alopecia areata. *Br J Dermatol* 2000;143:1032-5.

274. Ferná'ndez-Guarino M, Harto A, Garcí'a-Morales I, Pe'rez-Garcí'a B, Arrazola JM, Jae'n P. Failure to treat alopecia areata with photodynamic therapy. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:585-7.
275. Taylor M, Ashcroft AT, Messenger AG. Cyclosporin A prolongs human hair growth in vitro. *J Invest Dermatol* 1993;100:237-9.
276. Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD, Ho VC, Chan LS et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata: A clinical and immunohistochemical analysis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(2Pt 1): 242-50.
277. Phillips MA, Graves JE, Nunley JR. Alopecia areata presenting in 2 kidney-pancreas transplant recipients taking cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:252-5.
278. Dyll-Smith D. Alopecia areata in a renal transplant recipient on cyclosporin. *Australas J Dermatol* 1996;37:226-7.
279. Cerottini JP, Panizzon RG, de Viragh PA. Multifocal alopecia areata during systemic cyclosporine A therapy. *Dermatology* 1999;198:415-7.
280. Davies MG, Bowers PW. Alopecia areata arising in patients receiving cyclosporin immunosuppression. *Br J Dermatol* 1995;132:835-6.
281. Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and lowdose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:114-7.
282. Kim BJ, Min SU, Park KY, Choi JW, Park SW, Youn SW, et al. Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata. *J Dermatolog Treat* 2008;19:216-20.

283. Gilhar A, Pillar T, Etzioni A. Topical cyclosporin A in alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1989;69:252-3.
284. Mauduit G, Lenvers P, Barthelemy H, Thivolet J. Treatment of severe alopecia areata with topical applications of cyclosporin A. *Ann Dermatol Venereol* 1987;114:507-10.
285. Verma DD, Verma S, McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffman R, Fahr A. Treatment of alopecia areata in the DEBR model using cyclosporin A lipid vesicles. *Eur J Dermatol* 2004;14:332-8.
286. Ceylan C. Antineoplastik ilaçlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editors. *Dermatoloji*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;pp. 2195-2197.
287. Joly P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:632-6.
288. Droitcourt C, Milpied B, Ezzedine K, Hubiche T, Belin E, Akpadjan F, Taïeb A, Seneschal J. Interest of high-dose pulse corticosteroid therapy combined with methotrexate for severe alopecia areata: a retrospective case series. *Dermatology*. 2012;224:369-73.
289. Royer M, Bodemer C, Vabres P, Pajot C, Barbarot S, Paul C, Mazereeuw J. Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2011;165:407-10.
290. McMichael AJ. The new biologics in psoriasis: possible treatments for alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003;8:217-8.

291. Ettefagh L, Neodorost S, Mirmirani P. Alopecia areata in a patient using infliximab: new insights into the role of tumor necrosis factor on human hair follicles. *Arch Dermatol* 2004;140:1012.
292. Price VH, Hordinsky MK, Olsen EA, Roberts JL, Siegfried EC, Rafal ES, et al. Subcutaneous efalizumab is not effective in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:395-402.
293. Strober B, Siu K, Alexis A, Sinha A, Kim G et al. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1082-4.
294. Ranganath VK, Furst DE. Disease-modifying antirheumatic drug use in the elderly rheumatoid arthritis patient. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:197-217.
295. Aghaei S. An uncontrolled, open label study of sulfasalazine in severe alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:611-3.
296. Rashidi T, Mahd AA. Treatment of persistent alopecia areata with sulfasalazine. *Int J Dermatol* 2008;47:850-2.
297. Cipriani R, Perini GI, Rampinelli S. Paroxetine in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2001;40:600-1.
298. Willemsen R, Vanderlinden J, Deconinck A, Roseeuw D. Hypnotherapeutic management of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:233-7.
299. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and nitrate in biological fluids. *Anal Biochem.* 1982 ;126:131-8.

300. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*. 1988 Mar;34:497-500.
301. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*. 1967 ;70:158-69.
302. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY, Chen CC, Lee DD, Chang YT, Wang WJ, Liu HN. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *Br J Dermatol*. 2011;165:593-9.
303. Sehgal VN. Vitiligo and alopecia areata associated with subclinical/clinical hypothyroidism. *Skinmed*. 2011;9(3):192-4.
304. 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 15;170:88-92.
305. Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res*. 2001;2(5):269-72.
306. Smirnova LP, Ivanova SA, Krotenko NM, Levchuk LA, Gutkevich EV, Semke VIa. Characteristics of oxidative stress in mental maladaptation. *Fiziol Cheloveka*. 2012;38:106-11.
307. Yank M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr*. 2004; 16: 200-203.

308. Harma M, Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 656-7.
309. Coleman JW. Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2001;1:1397-406
310. Laroux FS, Pavlick KP, Hines IN, Kawachi S, Harada H, Bharwani S, Hoffman JM, Grisham MB. Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiol Scand.* 2001;173:113-8.
311. 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 Fall;63:154-8.
312. 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;70:469-74.
313. Santi A, Duarte MM, Moresco RN, Menezes C, Bagatini MD, Schetinger MR, Loro VL. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med.* 2010 ;48:1635-9.
314. José HJ, Berenice SG, Cecilia VR. Induction of antioxidant enzymes by dexamethasone in the adult rat lung. *Life Sci.* 1997;60:2059-67.
315. 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;22:709-18.

8. ÖZET

Alopesi areatada oksidatif stresin hastalık şiddeti, tedavi ve otoimmünite ile ilişkisi

Alopesi areata (AA) vücutta kıllı herhangi bir alanı etkileyen skarsız kıl kaybı ile karakterize bir kıl folikülü hastalığıdır. Etyopatogenezi 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.

Son yıllarda AA'lı hastalarda oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda hem malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) gibi oksidan sistem elemanlarının hem de süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan sistemin enzimlerinin doku veya kan düzeylerinde oksidan/antioksidan dengenin bozulduğuna işaret eden veriler saptanmıştır.

Çalışmamızda amacımız MDA, NO, SOD ve GPx plazma düzeylerine bakarak AA hastalığının patogenezinde oksidatif stresin rolünü anlamak, topikal ve sistemik tedavinin oksidatif stres üzerindeki etkisini değerlendirmek, oksidatif stresin hastalık şiddeti ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisini araştırmaktır.

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. Kontrollerden ve tedavi öncesi ve sonrası hastalardan aç karnına alınan venöz kan örneklerinde MDA,

NO, SOD ve GPx düzeyleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar hem tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında hem de sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda AA'lı hastalarda NO değerlerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını ($p<0,05$), MDA ve SOD değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p<0,05$) saptanmıştır. 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 azalma ($p<0,05$) ile desteklenen klinik iyileşmeye rağmen tedavi öncesi ve sonrası MDA, NO, SOD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Topikal KS tedavi alan grubunda tedavi sonrasında GPx değerlerinde değişiklik izlenmezken sistemik KS tedavi alan hasta grubunda ise tedavi sonrası GPx değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p<0,05$) izlenmiştir.

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, oksidatif stres, otoimmün hastalık, kortikosteroid tedavi

9. SUMMARY

Oxidative stress in alopecia areata and its association with disease severity, treatment and autoimmunity

Alopecia areata (AA) is a hair follicle disease characterized by non scarring hair loss that affects any site of the body. 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.

In recent years, in order to evaluate oxidative stress parameters in tissue or blood of patients with AA, 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 had been researched. The data indicates impaired balance of oxidant/antioxidant functioning.

The aim of our study is to understand the role of oxidative stress in the pathogenesis of AA by looking at plasma levels of MDA, NO, SOD and GPx, assess the effect of topical and systemic treatment on oxidative stress and to investigate its relationship with severity of disease and other autoimmune diseases.

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. Fasting peripheral venous blood was collected for

detecting pre and posttreatment MDA, NO, SOD and GPx levels. The results were compared with each others and the healthy controls.

The level of NO was significantly increased ($p<0.05$) and the levels of MDA and SOD were significantly decreased in the patient group ($p<0.05$) 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 ($p<0.05$) 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 ($p<0.05$).

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.

Keywords: alopecia areata, oxidative stress, autoimmune disease, corticosteroid therapy