



T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ALOPESİ AREATA'LI HASTALARDA LİPİD PEROKSİDASYONU,
ANTİOKSİDAN ENZİMLERİN ARAŞTIRILMASI VE HASTALIK
ŞİDDETİ, SÜRESİ, TEKRARI, PATERNİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

JÜLİDE ZEHRA YENİN

HATAY- 2011



T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ALOPESİ AREATA'LI HASTALARDA LİPİD PEROKSİDASYONU,
ANTİOKSİDAN ENZİMLERİN ARAŞTIRILMASI VE HASTALIK
ŞİDDETİ, SÜRESİ, TEKRARI, PATERNİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

JÜLİDE ZEHRA YENİN

DANIŞMAN

DOÇ.DR. GAMZE SERARSLAN

HATAY-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen başta bölüm başkanı ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gamze SERARSLAN'a, öğretim üyeleri Doç. Dr. Didem Didar BALCI ve Doç. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI'ya, tezin biyokimyasal incelemelerinin yürütülmesinde verdiği destekten dolayı Yrd. Doç. Dr. Zafer YÖNDEN'e, Yrd. Doç. Dr. Hasan ÖZTÜRK'e, Dr. Kemal Türker ULUTAŞ'a ve istatistiksel hesaplamalarda yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Cahit ÖZER'e teşekkür ederim.

Daima yanımda bulunan ve desteğini esirgemeyen aileme de teşekkür ederim.

Dr. Jülide Zehra YENİN

ÖZET

Yenin JZ, Alopesi Areata'lı Hastalarda Lipid Peroksidasyonu, Antioksidan Enzimlerin Araştırılması ve Hastalık Şiddeti, Süresi, Tekrarı ve Paterni ile İlişkisi, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Uzmanlık Tezi, Hatay, 2011.

Alopesi areata (AA) etyolojisi kesin olarak bilinmeyen fakat organ spesifik ototimmün hastalık olarak kabul edilen bir durumdur. Oksidatif stres, oksidan-antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizliktir. Bu çalışmada AA patogenezinde oksidatif stresin rolünü ve hastalık şiddeti, süresi, tekrarı ve paterni ile ilişkisini araştırdık.

Çalışmaya 62 hasta ve yaş-cinsiyet uyumlu 62 kontrol alındı. Hastalık şiddeti SALT (Severity of Alopecia Tool) skoru kullanılarak tanımlandı. Hastalar hastalık şiddeti, süresi, tekrarı ve paterni açısından gruplara ayrıldı. Hasta ve kontrol grubunun alınan kan örneklerinde plazma malondialdehid (MDA) seviyesi, eritrosit katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksid dismutaz (SOD) aktiviteleri ölçüldü.

Hastaların 24'ü erkek, 38'i kadın olup, yaş ortalaması 23,7±11 idi. Eritrosit GSH-Px ve SOD aktiviteleri hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük ($p=0,00$ ve $p=0,00$), plazma MDA seviyesi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek ($p=0,07$) ve eritrosit CAT aktivitesi aynı olarak ($p=0,20$) saptandı. Hastalık şiddeti ile plazma MDA seviyesi ($p=0,192$), eritrosit CAT ($p=0,144$), GSH-Px ($p=0,183$) ve SOD ($p=0,395$) aktiviteleri arasında ilişki saptanmadı. Hastalık süresi ile plazma MDA seviyesi ($p=0,125$), eritrosit CAT ($p=0,449$), GSH-Px ($p=0,750$) ve SOD ($p=0,413$) aktiviteleri arasında ilişki saptanmadı. Hastalık tekrar sayısı ile plazma MDA seviyesi ($p=0,249$), eritrosit CAT ($p=0,822$), GSH-Px ($p=0,561$) ve SOD ($p=0,447$) aktiviteleri arasında ilişki saptanmadı. Hastalık paterni yönünden yama ve yama+ofiyazik paternleri arasında plazma MDA seviyesi ($p=0,119$), eritrosit CAT ($p=0,434$), GSH-Px ($p=0,375$) ve SOD ($p=0,146$) aktiviteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak; AA'lı hastaların eritrosit GSH-Px ve SOD aktiviteleri azalmış, plazma MDA seviyesi artmış, eritrosit CAT aktivitesi ise kontrol grubu ile aynı olarak saptandı. Çalışmamızda MDA seviyesindeki artış AA'lı hastalarda oksidatif stresi gösterdi. SOD ve GSH-Px aktivitesindeki azalmanın süperoksid radikallerindeki artış sonucunda olabileceği ileri sürülebilir.

Anahtar kelimeler: Alopesi areata, hastalık şiddeti, malondialdehid, katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz

ABSTRACT

Yenin JZ, Investigation of Lipid Peroxidation, Antioxidant Enzymes in Patients with Alopecia Areata and Relationship Between the Severity, Period, Recurrence and Pattern of Disease, Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Thesis in Dermatology, Hatay, 2011.

The pathophysiology of alopecia areata (AA) has not been clearly defined. However, it is known as a tissue-restricted autoimmune disease. Oxidative stress arise as a result of disequilibrium between oxidant and antioxidant systems. The aim of this study is to investigate the role of oxidative stress in the etiopathogenesis of AA and evaluation of relationship between oxidative stress and the severity, period, recurrence and pattern of disease.

The study included 62 patients with AA. Age and sex matched 62 healthy individuals served as control group. SALT (Severity of Alopecia Tool) score was used for defining severity of disease. Patients were divided into groups according to severity, period, recurrence and pattern of disease. Blood samples were taken from patients and controls. The level of serum malondialdehyde (MDA), activities of erythrocyte catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px) and superoxide dismutase (SOD) were measured in this samples.

Twenty-four of the patients were male and 38 patients were female, and mean age of all patients was $23,7 \pm 11$ years. The erythrocyte activity of GSH-Px and SOD in patients with AA were significantly lower than those of controls ($p=0,00$, $p=0,00$). The plasma level of MDA in patients with AA were insignificantly higher than controls ($p=0,07$). No significant difference was observed between the patient and control groups for erythrocyte CAT activity ($p=0,20$). There was no relationship between severity of disease and plasma level of MDA ($p=0,192$), erythrocyte activities of CAT ($p=0,144$), GSH-Px ($p=0,183$) and SOD ($p=0,395$). There was no relationship between the period of disease and plasma level of MDA ($p=0,125$), erythrocyte activities of CAT ($p=0,449$), GSH-Px ($p=0,750$) and SOD ($p=0,413$). There was no relationship between the recurrence of disease and plasma level of MDA ($p=0,249$), erythrocyte activities of CAT ($p=0,822$), GSH-Px ($p=0,561$) and SOD ($p=0,447$). There was no significant difference between patch and patch+ofiyazis pattern for plasma level of MDA ($p=0,119$), erythrocyte activities of CAT ($p=0,434$), GSH-Px ($p=0,375$) and SOD ($p=0,146$).

As a result, we found decreased erythrocyte GSH-Px and SOD activities in patients with AA, whereas plasma MDA level increased and erythrocyte CAT activity was the same as the control group. Increasing level of MDA support the literature which indicates lipid peroxidation may have a role in the pathogenesis of AA. Increase in superoxide radicals may be responsible for decrease in SOD and GSH-Px activity.

Key words: Alopecia areata, severity of disease, malondialdehyde, catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
TABLolar LİSTESİ.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Saç foliküllerinin anatomisi.....	3
2.2. Kılın embriyolojisi ve gelişimi.....	3
2.3. Kıl tipleri.....	3
2.4. Kıl siklusu.....	4
2.5. Alopesiler.....	4
2.6. Alopesi areata.....	6
2.6.1. Tarihçe.....	6
2.6.2. Epidemiyoloji.....	6
2.6.3. Etyopatogenez.....	6
2.6.4. Klinik bulgular.....	12
2.6.5. Histopatoloji.....	15
2.6.6. Laboratuvar bulguları.....	16
2.6.7. Tanı.....	17
2.6.8. Ayırıcı tanı.....	17
2.6.9. Prognoz.....	18
2.6.10. Tedavi.....	18
2.7. Oksidatif stres.....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4.BULGULAR.....	37
5.TARTIŞMA.....	43
6.SONUÇLAR.....	49
7.KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR LİSTESİ

AA	:Alopesi areata
AT	:Alopesi totalis
AU	:Alopesi universalis
CAT	:Katalaz
ÇDYA	:Çoklu doymamış yağ asitleri
DNKB	:Dinitroklorbenzen
DPCP	:Difenilsikloprofenon
GSH	:Redükte glutatyon
GSH-Px	:Glutatyon peroksidaz
GSSG	:Okside glutatyon
H ₂ O ₂	:Hidrojen peroksit
ICAM-1	:İntrasellüler adezyon molekül
IL	:İnterlökin
IF	:İnterferon
MDA	:Malondialdehid
O ₂ [·]	:Süperoksit
ROS	:Reaktif oksijen ürünleri
SADBE	:Skuarik asid dibütilester
SALT	:Severity of Alopecia Tool
SOD	:Süperoksid dismutaz
TBARS	:Tiyobarbütirik asit reaktif ürünü
TGF	:Transforming growth faktör
Th	:Yardımcı T hücresi
TNF	:Tümör nekrozis faktör
Ts	:Baskılayıcı T hücresi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. A:Yama tarzı alopesi areata B:%100 saç kaybıyla giden alopesi totalis

Şekil 2.2. A:Ofiyazik alopesi areata B:Ofiyazis inversus

Şekil 3.1. Olsen/Canfield ölçümü

Şekil 4.1. CAT ve GSH-Px aktivitesinin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Şekil 4.2. MDA seviyesinin ve SOD aktivitesinin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Şekil 4.3. MDA seviyesinin ve CAT aktivitesinin hastalık şiddetine göre dağılımı

Şekil 4.4. GSH-Px ve SOD aktivitesinin hastalık şiddetine göre dağılımı

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Sikatrisyel olmayan saç kayıpları

Tablo 2.2. Sikatrisyel alopesiler

Tablo 2.3. Alopesi areata'nın klinik tipleri

Tablo 4.1. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun CAT, GSH-Px, SOD, MDA sonuçları

Tablo 4.3. SALT skoruna göre belirlenen hastalık şiddeti ile CAT, GSH-Px, SOD,
MDA ilişkisi

Tablo 4.4. Hastalık süresi ile CAT, GSH-Px, SOD, MDA ilişkisi

Tablo 4.5. Hastalık tekrarı ile CAT, GSH-Px, SOD, MDA ilişkisi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Alopesi areata (AA); sık görülen, tekrarlayıcı özellik gösteren, skar bırakmayan inflamatuvar bir hastalıktır ve bazen tırnakları da etkileyebilir (1-3). Toplumdaki yaşam boyu sıklığı yaklaşık %1,7 'dir (1,2,4). Hastalık her iki yaşta ve cinsiyette gözlenebilir (1,3,5). Hastalığın etyoloji ve patogenezinde hastaların genetik yapısı, aile öyküsü, atopik durumu, nonspesifik immün ya da organ spesifik otoimmün reaksiyonlar, stres, infeksiyon, nörolojik faktörler gibi çok sayıda patogenetik faktörün yer aldığı öne sürülmektedir (1). Bu hastalarda pozitif aile öyküsü sıktır (2,6). Hastalığın tetiklenmesinde dış faktörlerden en çok psikolojik stres suçlanmaktadır (2,3,7). AA ile ilişkili hastalıklar arasında atopi (alerjik rinit, atopik dermatit, astım), otoimmün tiroid hastalığı, vitiligo, inflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün poliendokrinopati sendromu tip 1, tip 1 diyabetes mellitus, lupus eritematozus ve pernisiyöz anemi yer almaktadır (2-6,8).

Hastalığın başlangıç lezyonu net sınırlı, alopesik düzgün bir plakdır (2-5,8). AA saçın kısmi kaybı, alopesi totalis (AT) saçın %100 kaybı, alopesi universalis (AU) saç ve gövdedeki kılların %100 kaybıdır (1). Temporal ve posterior oksipital alan sınırları boyunca tutulum ofiyazik tip AA olarak adlandırılır (2-5).

AA'lı hastalarda T lenfositler ile folliküler antijenlerin etkileşimi söz konusudur (1,3,4). T lenfositlerce tanınan antijenin melanosit ilişkili antijen olması mümkündür (2,4). Normal anagen kıl folikülü MHC klas 1 ve 2 antijenlerini taşımaz (4). Yani kıl folikülleri immün olarak korunan bölgelerdir (2). AA da kıl folikülleri insan lökosit antijenlerini (HLA-A,-B,-C,-DR) ekspres eder. Bunun sonucunda kıl matriks hücreleri T lenfositlerce tanınır (2,4). Kortikosteroidler ve siklosporin gibi immünsüpresif ajanlarla yapılan tedavilere yanıt alınması da AA patogenezinde T lenfositlerin primer rol oynadığının bir diğer kanıtıdır (4). İmmünohistokimyasal çalışmalarda hasara uğramış kıl foliküllerinde perifoliküler ve intrafoliküler inflamatuvar infiltrat gösterilmiştir (1,2,8,9). İnflamatuvar infiltratta temel olarak CD4+ hücreler baskın olarak aktive T lenfositler, makrofajlar ve langerhans hücreleri yer alır (2,8). Bu infiltrat kıl folikül hasarı ve normal keratinizasyonun değişmesi ile ilişkilidir (9).

Antioksidan mekanizmada yetersizlik ya da reaktif oksijen ürünlerindeki (ROS) artış oksidatif stres olarak bilinir. Oksidatif stresin deri kanseri, deri yaşlanması ve pek çok inflamatuvar hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (9-11). ROS'lar lipitler, proteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar ve özellikle hücre membranındaki çoklu

doymamış yağ asitleri (ÇDYA) ile kimyasal reaksiyona girerler (12). Lipid peroksidasyonu olarak bilinen fosfolipidlerdeki ÇDYA'nin oksidatif yıkımı oksidatif hasar olarak tanımlanır (13). ROS'lar bazı fizyolojik ve patolojik durumlarda hücrelerde üretilir (1,14). ROS'ların üretimi, hücre hasarı ve genellikle hücre ölümüyle sonuçlanan reaksiyon zincirini başlatır (10). Malondialdehid (MDA), lipid peroksidasyonunda üretilen son üründür. MDA seviyesi, lipid peroksidasyonu seviyesi ile koreledir (1). Süperoksid dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimler süperoksid anyon ve hidrojen peroksidin ortadan kaldırılmasında rol oynar (9,14). SOD ve katalaz (CAT) birlikte serbest radikallerce oluşturulan hücre hasarında koruyucu rol oynarlar (1).

Bu çalışmada AA'lı hastaların plazma MDA seviyesi ve eritrosit SOD, GSH-Px, CAT aktiviteleri belirlenerek, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırılacaktır. Ayrıca elde edilen sonuçlarla SALT (Severity of Alopecia Tool) skoru ile belirlenen hastalık şiddeti, hastalık süresi, tekrarı ve paterni arasında ilişki olup olmadığı araştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Alopesi; saçlı deri, yüz, gövde gibi alanlarda kılların kolay kırılabilir özellikte olması, terminal kılların vellüs kıllara dönüşmesi ve kıl kaybı olarak tanımlanır (8).

2.1.Saç Foliküllerinin Anatomisi

Kıl folikülü, epidermal hücrelerin dermis veya subkutan dokuya doğru oblik veya kıvrık bir şekilde uzamasıyla gelişir. Kılın anatomik yapısı temelde bulbus, istmus, infundibulum olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Epidermis ile sebace duktusun açıldığı yer arasındaki bölüm infundibulum, sebace glandın açıldığı yerden erektör pili kasının yapışma yerine kadar uzanan bölüm istmus, subkutan yağ dokusunda bulunan folikülün en uç kısmı ise bulbustur. Kıl bulbusu dermal papillaya invagine olmuştur. Dermal papillayı yüksek mitotik özelliğe sahip olan ve germinatif epitelyum olarak anılan epitelyal hücreler çevreler (2). Kıl folikülünün alt kısmı beş ana kısımdan oluşur. Bunlar içten dışa doğru; dermal kıl papillası, matriks, kıl cismi, iç kök kılıfı, dış kök kılıfıdır (15).

2.2.Kılın Embriyolojisi ve Gelişimi

İnsan fetüsünde ilk primordiyal kıl folikülü, gebeliğin 9. haftasında oluşur. Doğumdan sonra yeni kıl folikülü oluşmaz. İntrauterin yaşamın 5-6. ayında fetüs lanugo kıllarla kaplıdır ve saçlı deri, kaş, kirpik bölgesi dışındaki lanugo kıllar doğumdan önce kaybolur. Doğumdan kısa bir süre sonra yeni gelişen vellüs kılları tüm vücudu kaplar. Pubertede, pubis ve aksilla ile erkeklerde ek olarak yüz ve göğüste terminal kıllar gelişir (2).

2.3.Kıl Tipleri

Vellüs kılları, avuç içi, ayak tabanı, mukoza, yarı mukozalar dışındaki tüm vücut yüzeylerinde bulunan, medullasız, genellikle pigmentsiz, ince ve kısa kıllardır. Androjenik hormonların etkisi ile terminal kıllara dönüşebilirler. Terminal kıllar medullalı, pigmentli, kalın ve uzun kıllardır. Saç, sakal, koltuk altı ve pubis kılları bu tiptir (16).

2.4.Kıl Siklusu

Kılın büyüme periyotları siklik dönemler halinde olup, üç faza ayrılır.

- 1) Anagen veya büyüme fazı (ortalama 1000 gün)
- 2) Katagen veya geçiş fazı (birkaç gün)
- 3) Telogen veya dinlenme fazı (ortalama 100 gün)

Bu siklusun her döneminin süresi yaşa ve bölgelere göre değişiklik gösterir (2,3,17). Saçlı derideki toplam folikül sayısı 100000-150000, günlük kıl kaybı 50 ila 100 adettir (3,16).

2.5.Alopesiler

Saç kaybı olan hastada olası tanılar, lezyonda skar olup olmamasına göre iki grupta sınıflandırılır (Tablo 2.1 ve 2.2).

Tablo 2.1. Sikatriyel olmayan saç kayıpları (2)	
<p>Diffüz</p> <p>Anagen effluvium</p> <p>Kıl shaftı bozuklukları</p> <p>Fiziksel veya kimyasal travma</p> <p>Telogen effluvium</p> <p>Androgenetik alopesi (kadınlarda)</p> <p>Alopesi totalis veya universalis</p> <p>Gevşek anagen saç sendromu</p> <p>Üretimde azalma veya anormal üretim</p>	<p>Fokal</p> <p>İnfeksiyon</p> <p>Travma</p> <p>Alopesi areata</p> <p>Saç kırıkları</p> <p>Androgenetik alopesi (kadın ve erkeklerde)</p> <p>Gelişimsel</p>

Tablo 2.2. Sikatrisyel Alopesiler (2)	
Primer sikatrisyel alopesi	
Lenfositik	Nötrofilik
Kronik kutanöz lupus eritematozus	Folikülitis dekalvans
Liken planopilaris	Dissekan selülit/folikülit
Klasik liken planopilaris	Mikst
Frontal fibrozan alopesi	Folikülitis keloidalis
Santral sentrifugal sikatrisyel alopesi	Folikülitis nekrotika
Alopesi müsinoza	Eroziv püstüler dermatoz
Keratozis folikularis spinüloza dekalvans	Nonspesifik
Sekonder sikatrisyel alopesi	
Travmatik	Sklerozan hastalıklar
Radyodermatit	Morfea
Mekanik travmalar	Skleroderma
Postoperatif (Flep nekrozu) kayıplar	Liken skleroz
Yanıklar	Sklerodermoid porfiria kutanea tarda
Kazaya sekonder gelişen alopesiler	Kronik graft versus host hastalığı
Artefakt dermatiti	Granüloamatöz hastalıklar
Traksiyon alopesisi	Sarkoidoz
Sıcak tarak alopesisi	Nekrobiyozis lipoidika
İnfeksiyonlar	İnfeksiyöz granülomlar
Bakteriel: Folikülit, karbonkül/fronkül sifiliz	Gelişimsel defektler ve kalıtsal
Fungal: Keriyon, favus	Aplazia kutis
Viral: Zona, suçiçeği, HIV enfeksiyonu	Epidermal nevüs
Protozoal: Laşmanyazis	Fasiyal hemiatrofi
Mikobakteriyel: Tüberkülozis	Kıl folikülü hamartomu
Neoplastik hastalıklar	İnkontinensiya pigmenti
Silindrom ve diğer adneksiyal tümörler	Fokal dermal hipoplazi
Bazal hücreli karsinom	Porokeratozis mibelli
Skuamöz hücreli karsinom	Epidermolizis bülloza
Kutanöz T hücreli lenfoma	İktiyozis
Dermatofibrosarkoma protuberans	Poliostatik fibröz displazi
Malign melanom	Kondrodisplaziya punktata
Metastatik karsinomlar	

2.6. Alopesi Areata

AA; saçlı deri veya gövdede sikatris bırakmadan saç dökülmesine neden olan otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır (18).

2.6.1.Tarihçe

AA, tarihin bilinen en eski dermatolojik hastalıklarından biridir. M.Ö. 1500-2500 yılları arasındaki Ebers Tıp papirüsünde tanımlanmıştır. Alopesi terimi ilk olarak Hipokrat tarafından, AA terimi ise ilk olarak 1708 yılında Savages tarafından kullanılmıştır. 1874 yılında da hastalığın klinik özellikleri tanımlanmıştır (19).

2.6.2.Epidemiyoloji

Hastalığın genel popülasyonda görülme oranı %0,1-0,2'dir. Toplumdaki yaşam boyu sıklığı ise yaklaşık %1,7'dir (20-23). Hastalık her iki cinsiyet ve yaşta görülebilir (24). Bu klasik bilginin yanı sıra bazı İngiliz literatürüne göre kadınlarda daha sıktır (25). Hastalığın başlangıç yaşına yönelik çok az çalışma vardır. Çocukluk çağında ve daha sonra geç 4. dekatta pik yapmaktadır (21). Edinsel hastalıklar arasında kabul edilmesine karşılık, konjenital olgu bildirimleri de bulunmaktadır (26). Hastaların %60'ında ilk lezyonun ortaya çıkışı 20 yaş altında gözlenir (20). AA'nın büyük çoğunluğu sporadik olmakla birlikte pozitif aile hikayesi çeşitli serilerde %4-28 arasında değişmektedir (21). 30 yaşından önce AA gelişen hastalarda aile öyküsü daha sıktır. AA hastalarında tiroid hastalıklarında artış gözlenirken Tip 1 diyabetes mellitus sıklığında azalma gözlenmektedir. Bununla birlikte AA hastalarının ailelerinde ise Tip 1 diyabetes mellitus sıklığında artış olduğu saptanmıştır (18,23).

2.6.3.Etyopatogenez

Saç folikül büyüme siklusundaki fazlar; hormonlar, sitokinler, transkripsiyon faktörleri aracılığı ile endokrin, parakrin, otokrin yollarla koordine edilir. Bu hassas

biçimde düzenlenmiş yollardaki bozulma sonucunda saç hastalıkları gelişir. AA'da saç büyüme siklusunda önemli bir engelin olduğu açıkça görülmektedir. Her bir hastada AA şiddet, patern ve süresi saç büyüme siklusundaki farklı bozukluklara göre değişiklik gösterir. Saç foliküllerinin anagen fazında inflamasyon olabilir ve bozuk anagen faz varlığında, bütünlüğü ve boyutu anlamlı saç kılı üretimi yapılamaz. İnflamasyonun şiddetinde artış ile saç folikülleri telogen faza geçer. Sonuçta; AA, saç foliküllerinin anagen büyüme fazına geri dönüşünün olmadığı uzun telogen fazı sürdürmeye eğilimli olmasıdır (20,27). Bununla birlikte AA'nın etyopatogenezi hala kesin olarak bilinmemektedir (3,16). Hücrel immünite bozukluğu, herediter ve genetik faktörler, nonspesifik ve organ spesifik otoimmün reaksiyonlar, infeksiyöz faktörler, psikolojik faktörler ve nörolojik faktörler suçlanan sebepler arasındadır. AA'nın genetik yatkınlık zemininde çevresel tetikleyicilerle meydana gelen, T lenfositlerin aracılık ettiği, kıl foliküllerine karşı oluşan, organ spesifik otoimmün bir hastalık olduğu hipotezi ise günümüzdeki en güçlü hipotezdir (21,25).

2.6.3.1.Genetik faktörler

Genetik faktörler AA'nın temelinde önemli rol oynar. AA'lı hastalarda %40-42 gibi yüksek sıklıkta aile öyküsü vardır. Aile öyküsü olan AA'lı hastalarda hastalığın başlangıç yaşı %37 oranında 30 yaş altında, %7,1 oranında 30 yaş üzerinde olarak bildirilmiştir. Yani aile öyküsü AA'da erken başlangıç insidansını arttırır (28,29). Tek yumurta ikizlerinde %55'e varan oranda AA bildirilmiştir (30,31). AA'nın genetik temeli çok faktörlüdür. Pek çok otimmün hastalık ile çeşitli HLA antijenleri arasında ilişki saptanması nedeni ile AA'lı hastalarda da hem HLA klas 1 hem de HLA klas 2 ile ilişki araştırılmıştır (32). İlk çalışmalarda AA ile HLA-A9, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B12, HLA-B13, HLA-B27 gibi çeşitli HLA klas 1 antijenleri ile ilişki tanımlansa da onaylanmamıştır. Son birkaç yılda AA ile HLA klas 2 arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar artmıştır (21). Bu çalışmalarda AA ile HLA-DR4, HLA-DR5 ve HLA-DQ3 arasındaki belirgin ilişki ortaya konmuştur (23,30,32). AA'da erken başlangıç, artmış aile insidansı ile HLA-DR4, HLA-DR11,HLA-DQ7 arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (16). HLA-DR4 ve HLA-DR5'in erken başlangıçlı ve şiddetli AA ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. AA'lı hastalarda HLA-DQB1*0301(DQ7), HLA-DQB1*03 (DQ3), HLA-DRB1*1104 (DR11) allelleri önemli oranda artmıştır (21,23,28,32). Colombe ve ark. AA ile HLA ilişkisinin, hastalığın kronik formlarında daha belirgin olduğunu, uzun süreli plak tipi AA'da DQ3 ile uzun süreli AT ve

AU olgularında ise ek olarak DR4, DR5, DR1 ve DQ7 ile ilişki olduğunu bildirmişlerdir (29). HLA DQB1*03 (DQ3) tüm AA formlarına yakınlık için bir HLA markırı gibi görülmektedir. HLA DRB1*0401 (DR4) ve HLA DQB1*0301 (DQ7) allelleri çok şiddetli ve uzun süreli AT/AU'in işaretidir (21,23,28). Utaş ve ark. AA hastalarında HLA-klas 2 antijenleri arasında yer alan HLA-DR14 sıklığının anlamlı seviyede arttığını belirtmişlerdir (33). Kavak ve ark AA'lı grupta HLA-A1, HLA-B62, HLA-DQ1, HLA-DQ3 sıklığında artış, erken başlayan ve şiddetli seyreden grupta HLA CW7, HLA DR1'de artış tespit etmişlerdir (34).

AA'nın Down sendromunda görülme sıklığının yüksek oluşu ve otozomal resesif bir bozukluk olan otoimmün poliglanduler sendrom tip 1 ile ilişkisinin güçlü olması, sorumlu genlerin 21. kromozom üzerinde olduğunu düşündürmüştür (2,32). Bu kromozom üzerindeki otoimmün düzenleyici gen G961G alleli ile AA'nın şiddetli seyretmesi ve erken yaşta başlaması arasında ilişki bulunmuştur (35). Ayrıca; interlökin-1 (IL-1) reseptör antagonisti genindeki polimorfizm de AA şiddeti ile ilişkilidir (21).

AA'nın atopik kişilerde daha erken yaşta başladığı ve atopik olmayanlara göre daha şiddetli seyrettiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Atopi öyküsü olan hastalarda AA gelişme riski iki kat fazlayken, atopik dermatiti olan bireylerde AA gelişme riski %70 artış gösterir. Atopi öyküsü olan hastalarda AU ve AT gelişme riski yama şeklinde gelişme riskinden %24 daha fazladır. AA'lı hastalarda astım ve atopik dermatit varlığı ise %10-60 oranında bildirilmiştir (36).

2.6.3.2.Otoimmünite

Kıl folikülleri hem fare hem de insanlarda immünolojik saklı bölge olma özelliğine sahiptir. Normal kıl folikülünün proksimal kıl folikül epitelyumu, MHC klas 1 ve 2 antijenlerini ekspres etmezler. Ayrıca langerhans hücrelerinde de bir azalma vardır.

Anagen fazdaki kıl folikülü Melanosit Stimülatör Hormon, Transforming Growth Faktör beta (TGF-beta), İnsülin Like Growth faktör 1 gibi immünsüpresif sitokinler salgılayarak immünolojik saklı bölge olma özelliğini korur (37). AA'lı insan ve C3H/HeJ farelerin folikül epitelyumunda MHC klas 1 ve klas 2 ekspresyonunun olması, immünolojik saklı bölge olma özelliğinin kaybolduğunu gösterir.

AA organ spesifik otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Klasik otoimmün hastalıklarla arasındaki ilişkiye yönelik çok sayıda yayın vardır. Bu ilişki en belirgin olarak tiroid hastalığı ve vitiligo ile gösterilmiştir (21). AA'lı hastalarda antitiroid,

antinükleer antikor ve gastrik paryetal hücre antikorları varlığı bildirilmiştir (38). AA'lı hastalarda tiroid hastalıkları (39), pernisiyöz anemi (21,32,40), psoriasis, vitiligo (36), diabetes mellitus, lupus eritematosus, miyastenia graves (21), romatoid artrit (41), polimiyaljiya romatika, ülseratif kolit, liken planus (21), poliendokrinopati (30), çölyak hastalığı (42) eşlik edebilir. AA hastalarının akrabalarında özellikle Tip 1 diabetes mellitus sıklığının arttığı üzerine yayınlar artmaktadır (36). AA'nın etyolojisinde hem hümorale hem de hücrel immüniteden bahsedilmektedir (21).

Hümorale immünite: İlk yapılan çalışmalarda direkt immünfloresan ile AA'da saç folikülleri veya epidermal hücrelerde belirli antikorlar gösterilememişse de (21), Tobin ve ark. Western Blot yöntemi ile serumda pigmente saç folikülüne karşı gelişmiş antikorları tespit etmişlerdir (43). Bir diğer çalışmalarında indirekt immünfloresan yöntemi ile AA'lı hastalarda, kontrol grubuna oranla anagen saç foliküllerinin çok sayıda yapısal elemanına karşı gelişmiş otoantikorları yüksek seviyede saptamışlardır (44). Bu antikora normal bireylerde de rastlanabilmekle birlikte daha düşük titrede saptanırlar. AA'lı hastalardaki bu antikorlar farklı hastalarda farklı kıl folikül yapılarına karşı farklı paternde gelişirler ve patogenezdaki rolleri net değildir (32). Otoantikorlar sıklık sırasıyla dış kök kılıfı, matriks, iç kök kılıfı ve saç gövdesine karşı gelişir (44). AA'da pigmente saçların etkilenmesinden dolayı foliküler melanositlerin olası hedef olabileceği de düşünülmektedir (2). Fonksiyonel antikor üretimi olmayan immün yetmezlikli hastalarda AA gözlenmesi ise AA'da oto antikorların rolü olduğu görüşüne karşı bir bulgudur (21).

Hücrel immünite: Lezyon sınırlarındaki anagen saç foliküllerinde karakteristik olarak perifoliküler inflamatuvar hücre infiltratı vardır ve kıl bulbusu etrafında yoğunlaşmıştır. İnflamatuvar infiltratta temel olarak aktive T lenfositler, makrofajlar, langerhans hücreleri yer alır (2). Yardımcı T (Th) hücrelerindeki (CD4+) artış ve baskılayıcı T (Ts) hücrelerindeki (CD8+) azalma, yardımcı/baskılayıcı oranında artışla sonuçlanır ki bu da saç kayıp miktarı ile ilişkilidir (21). Gilhar ve ark. AA'lı hastalardan şiddetli kombine immün yetmezliği olan farelere insan saçlı deri eksplantı transplantasyonu ile etkilenen saçlı deriden izole edilen otolog T lenfositlerinin transferi sonucunda AA'nın tetiklenebileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada saç folikülü homojenatında üretilen T lenfositler ve antijen sunucu hücreler perifoliküler T hücre infiltrasyonu, foliküler epitelde HLA-DR ve İntersellüler Adezyon Molekül 1 (ICAM-1) ekspresyonu şeklindeki AA'da gözlenen değişiklikleri başlatır. Foliküler homojenatta

üretilmeyen T hücreler AA'yı başlatamaz. Bununla birlikte foliküler homojenatta üretilen CD8+ hücrelerin injeksiyonunu takiben AA başlarken CD4+ hücreler ile başlamaz. Bu nedenle bu çalışma AA'nın özellikle CD8+ T hücre aracılı olduğunu ileri sürmektedir (45). AA'nın organ spesifik otoimmün bir hastalık olduğu hipotezini destekleyen kanıtlar; ortak kalıtsal yatkınlık, organ spesifik antikor sıklığında artış, pigmente saç folikülüne karşı gelişen antikorlar, AA'lı hastalarda anagen saç folikülünün çok sayıda yapısal elemanlarına karşı yüksek seviyede antikor varlığı, Th/Ts hücre oranının artması ile foliküler homojenattan üretilen T lenfositlerin transferi ile şiddetli kombine immün yetmezliği olan farelerde AA'nın başlatılabilmesidir (21).

Sitokinler: AA'da, otoimmünite gelişmesine neden olan MHC ekspresyonuna; travma, nörojenik inflamasyon veya infeksiyöz ajanların oluşturduğu belirli uyarılar aracılığı ile ortaya çıkan sitokinlerin neden olduğu düşünülmektedir (37). Sitokinler inflamasyonda immünomodülatuar aracı ve hücre proliferasyonunda düzenleyicidirler. Epidermal keratinositlerden üretilen sitokinlerden IL-1 alfa, IL-1 beta ve TGF alfa saç folikülünde potent inhibitör etki gösterir. İn vitro olarak üretildiklerinde saç folikülünde AA benzeri morfolojik değişikliklere yol açarlar (21,22). Şiddetli AA ile IL-1 reseptör antagonisti polimorfizminin (46), ayrıca başka bir çalışmada da Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF-alfa) polimorfizminin ilişkili olduğu bildirilmiştir. Th hücreleri üretilen sitokin paternine göre Th 1 ve Th 2 olarak iki farklı özellikteki hücreye farklılaşırlar. Th 1 hücrelerinden İnterferon gama (IF), IL-2; Th 2 hücrelerden IL-4 ve IL-5 üretilir. AA'lı hastaların lezyon bölgesinde Th1 kökenli sitokinler ve IL-1 beta ekspresyonu saptanmıştır. Özellikle AT'de olmak üzere tüm AA'lı hastalarda IL-6 ve IL-10 seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksektir (21,22). AA'da kıl folikülü çevresinde inflamatuvar hücre infiltratı olması ve bu infiltratında kıl folikülüne hasar verdiği düşüncesiyle oksidatif stres enzimleri araştırılan hastalarda lipid peroksidasyonu göstergelerinden olan nitrik oksit seviyesi ve ksantin oksidaz aktivitesinin azalmış olduğu bildirilmiştir (1).

2.6.3.3.Çevresel faktörler

Diyet: Son zamanlarda farelerde deri grefti ile tetiklenen AA'nın başlamasında diyetteki soya yağı içeriğinin anahtar rol oynadığı belirtilmiştir. Soya yağı içeriği arttırılmış laboratuvar diyeti ile beslenen farelerde deri grefti tekniği ile AA tetiklenmesindeki başarısızlık artmıştır. Pilot çalışmalarda da deri grefti ile başlayan AA

gelişiminde başarısız olunan fareler takiben düşük soya yağı içerikli diyetle beslenmese de tekrarlayan deri greftine rağmen AA gelişmemektedir (47).

İnfeksiyon ve ilaç: AA yamalarında sitomegalovirüs infeksiyonunun bulunabileceğine dair olan yayınlar doğrulanmamış olup AA'nın viral orijinli olduğuna dair kanıtlar kesin değildir (48). İlaçlar konusunda da kesin kanıtlar yoktur (32). Bununla birlikte hormonal fluktuasyon, infeksiyöz ajanlar ve aşılar muhtemel tetikleyicilerdir (49,50).

Emosyonel stres: AA'lı olgularda hastalığın şiddetli bir psikolojik stresten sonra başlaması sık gözlenen bir bulgudur (21,32). Akut stresin ve kortikotropin releasing hormonunun mast hücre degranülasyonunu ve vasküler permeabiliteyi arttırdığı ortaya konulmuştur. Fare model çalışmasında AA gelişimi ve hipotalamo-pituito-adrenal aks arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır (51). İnsan AA'sında da benzer durum söz konusu olabilir ve kıl folikülleri çevresindeki infiltrat stresle indüklenebilir (5). AA'lı hastalarda hastalığın başlangıcından önce akut psikotravma, saç kaybından önceki 6 ayda stresli olay sayısının fazlalığı, yüksek sıklıkta psikiyatrik hastalık varlığı (21) gibi psikolojik faktörler bildirilmiştir. Hastalığın kendisi de görünümü bozduğu için sıklıkla kişisel bunalım yaratmakta, neden olduğu anksiyete ve depresyon mevcut durumu daha da alevlendirmektedir. Manolache ve ark. AA'lı 43 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da AA'lı çocuklarda cinsiyet farkı olmaksızın kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda emosyonel stres varlığını ve bu olayların büyük oranda okul kaynaklı olduğunu saptamışlardır (52).

2.6.3.4.Melanosit anormallikleri

AA'da pigmente kıllara karşı antikorlar mevcuttur. Anormal melanogenez ve patolojik olarak anormal melanositler de AA'da sık gözlenen bulgulardır. Ayrıca AA'da pigmente saçların daha çok etkilenmesi nedeni ile AA'da folliküler melanositlerin olası hedef olabileceği düşünülmektedir (21,37,32).

2.6.3.5.Nöropeptidler

Kutanöz sinirlerde üretilen nöropeptidlerin deri hastalıkları ve beyin arasında güçlü bir bağ olduğunu düşündürecek şekilde derideki inflamasyonu arttırdığı bulunmuştur. İmmünomodülatör peptidler; substans P, kalsitonin gen ilişkili peptid ve vazoaaktif intestinal peptiddir. Strese maruziyetle salınan substans P; nörojenik inflamasyonu tetikleyen bir nöropeptiddir. Kutanöz sinirlerden salgılanan kalsitonin gen ilişkili peptid,

mast hücre degranülasyonunu ve immünsüpresif TNF alfa ve IL-10 salınımını uyarır. Kalsitonin gen ilişkili peptid içeren nöronlar ile langerhans hücreleri birbirlerine çok yakındırlar ve kalsitonin gen ilişkili peptid tedavisi ile langerhans hücrelerinin antijen sunucu fonksiyonu kaybolur (37,53). Kalsitonin gen ilişkili peptid potent antiinflamatuvar özelliğe de sahiptir (21). Ayrıca deri vaskülaritesini arttırıp vazodilatasyona neden olur. Eksikliğinde de immün yanıtta bozukluk ve vazokonstrüksiyon meydana gelir. Her iki olay da AA patogenezinde rol oynar. Toyoda ve ark. AA'lı hastalarda perifoliküler infiltratta substans P'nin artmış olduğunu göstermişlerdir. Aynı şekilde Hordinsky ve ark. da saç folikülü etrafındaki sinirlerde substans P ekspresyonunda artış saptamışlardır. Ancak bir başka çalışmada ise Rossi ve ark AA'lı hastaların lezyonlu derilerinde kalsitonin gen ilişkili peptid ve substans P seviyelerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir (53).

2.6.4. Klinik bulgular

AA sıklıkla saçlı deride daha az olarak da sakal, kaş, kirpik ve diğer vücut kıllarında görülen, sikatris gözlenmeyen, net sınırlı, yuvarlak veya oval yamalar şeklindeki kıl dökülmesidir. AA hemen hemen tüm alanlarda görülebilmekle birlikte yaklaşık %90 oranında saçlı deride gözlenir (2,4,20,31). Etkilenen saç kıllarında anagen fazdan telogen faza hızlı bir geçiş olur ve klinik olarak görülebilen lokalize bir alopesik alan oluşur (18). Alopesik bölgelerdeki deri normaldir veya hafif eritemlidir. Genellikle asemptomatiktir fakat bazen hastalarda yeni alopesik plak oluşmadan önce söz konusu alanlarda kaşıntı, parestezi veya hassasiyet olabilir. Aktif hastalıkta yama sınırındaki saçlarda çekme testi pozitifdir. Çekilen kıl mikroskopta incelendiğinde ünlem saç olarak bilinen kısa, kırık saçlar görülür ve bunların distal kısımları proksimal kısımlarına göre daha geniştir (2,20,21). Bu bulgu ilk olarak 19 yy.'da Unna tarafından tanımlanmıştır (19). Alopesik alanın çevresinde komedona benzeyen nekrotik matriks kalıntıları da görülebilir (3). AA'nın ilginç olan bir özelliği de beyaz saçları etkilememesidir. Hastalık sürecinde pigmente kıllar etkilenir. Yeniden büyüyen saçlar başlangıçta sarı veya beyaz olacak şekilde pigmentsiz olup, zamanla normal yapı ve rengine kavuşur. Bu durum alopesi hızlı bir seyir gösterdiğinde saç renginde dramatik bir değişiklik olmasına neden olur. Bazı nadir olgularda saç pigmentsiz kalabilir. Bu durumda vitiligonun eşlik edebileceği düşünülmelidir (2,20,18). Hastalık saçlı deriyi kısmi olarak tutarsa AA, tüm saçlı deriyi

tutarsa alopesi totalis (AT), tüm vücut kıllarını tutarsa alopesi universalis (AU) olarak adlandırılır (Şekil 2.1-2.2). AT olgularında diğer vücut kıllarında plak halinde dökülme olabileceği gibi, AU olgularında da saçlı deride seyrek terminal ve vellüs tipi kıllar bulunabilir. Vakaların % 5'i AT/AU' e ilerler (2,4,20,21). Lew ve ark. saçlı deride diffüz alopesik tutulum olmasına rağmen iyi prognoz gösteren, tedaviye iyi yanıt veren, tekrarlama oranı düşük olan akut diffüz ve total alopesi (ADTA) tipini tanımlamışlardır (24). Diğer AA tipleri tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Alopesi areata'nın klinik tipleri (2, 4, 20, 21, 31).	
Plak tip	En sık görülen tiptir. Yuvarlak veya oval alopesik plaklarla karakterize
Ofiyazik tip	Parieto-temporo-okspital bölgede saç çizgisi ile derinin birleşim yerinde alopesi
Ofiyazis inversus (sisafi) tip	Nadir. Fronto-parieto-temporal bölgeyi tutan bant tipi dökülme
Retiküler tip	Ağ biçiminde dökülme
Diffüz tip	Saçlı deride özellikle vertekste saç yoğunluğunda azalma



Şekil 2.1. A: Yama tarzı alopesi areata. B: %100 saç kaybıyla giden alopesi totalis (20).



Şekil 2.2. A: Ofiyazik tip alopesi areata. B: Ofiyazis inversus (21).

AA'da saç foliküllerinin yanı sıra tırnaklar da tutulabilir (4). AA'daki tırnak değişikliğinin nedeni hala açık olmamakla birlikte bu durum saç folikülü ile tırnak arasında yapısal benzerlik nedeni ile inflamatuvar hücrelerin tırnakları da hedef olarak görmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Literatürde AA ile birlikte olan çeşitli tırnak bozukluğunun %10-66 arasında görüldüğü bildirilmiştir. Tırnak tutulumu hastalığın başlangıcından önce veya hastalıkla eş zamanlı olabilir. Alopesi geriledikten sonra düzelebilir ya da kalıcı olabilir (54,55). Tek, çok sayıda ya da tüm tırnakları etkileyebilir (21). Çocuklarda daha sıktır (5). Tırnaklarda görülen en sık bozukluk yüksük tırnakdır (4,55). Yüksük tırnak, trakionişi, beau çizgisi, onikoreksis, incelme veya kalınlaşma, onikomadezis, koilonişi punktata veya transvers lökonişi ve kırmızı noktalı lunula AA'da görülebilecek diğer tırnak bozukluklarıdır (2). Kasumagic-Halilovic ve ark. tarafından el tırnaklarının daha sık tutulduğu ve tırnak tutulumunun hastalığın süresiyle ilişkisi olmadığı belirtilmiştir (55).

AA hastalarında göz tutulumu da olabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Bazı AT olgularında katarakt bildirilmiştir. Ancak semptomsuz punktata lens opaziteleri normal popülasyonda da AA'lı olgular ile aynı sıklıkta gözlenmiştir. Horner sendromu, pupil ektopisi, iris atrofisi veya fundus damarlarında tortuozite de bildirilen diğer bozukluklardır. Bir yayında AA'lı hastalarda lens opazitesinin %51, fundus değişikliğinin %41 oranında saptandığı bildirilmiştir (20).

AA çeşitli otoimmün hastalıklarla da ilişkilidir. Tiroid otoimmünitesi ile %8-28 arasında birliktelik gözlenir (56). Ancak tiroid otoantikörlerinin varlığı ile AA şiddeti korelasyon göstermemektedir (20,52). Vitiligo bir diğer ilişkili hastalıktır ve normal popülasyonda %1 olan prevalansı AA olgularında %3-8'e yükselmiştir (57). AA'da atopi genel popülasyona kıyasla iki kat daha sıktır (58). AA ile ilişkili olduğu bildirilen diğer hastalık ve genetik bozukluklar; Down sendromu, addison hastalığı, otozomal resesif

otoimmün poliglandüler sendrom, pernisiyöz anemi, psoriasis, lupus eritematozus, çölyak hastalığı, ülseratif kolit, multipl sklerozistir ve AT/AU'de bu ilişki daha belirgindir. Tp 1 diyabetes mellitus genel popülasyona kıyasla hastanın kendisinde daha az görülürken, hastanın ailesinde sıklığı artmıştır (20,42). Tzellos ve ark. tip 1 diyabetes mellitus olan ve tanıdan 9 ay sonra AU gelişen ve pernisiyöz anemisi de olan bir olgu yayınlamışlardır (40). Özellikle anksiyete ve mod dengesizliği gibi psikiyatrik rahatsızlıklar da AA'da sık gözlenmektedir (59).

2.6.5.Histopatoloji

Peribulbar lenfositik infiltrat tüm evrelerde bulunan karakteristik bir bulgudur (21). AA'da başlangıçta terminal kıllar tutulurken, takiben vellüs kıllar da etkilenir (60).

Akut fazda, displastik kıl gövdesi, matriks hücre ve matrikal melanosit bozukluğu gözlenir. Matriks bozulmasını takiben folikül telogen evreye girer. Folikül bulbusu etrafında mononükleer hücre kümeleri karakteristiktir. İnfiltrat başlıca CD4+ T hücrelerinden oluşur. CD8+ T hücreler, eozinofil, langerhans hücreleri, plazma hücrelerini de içerir ve infiltratta CD4/CD8 oranı da artmıştır (20,21,60). Takiben etkilenen saç folikülü etrafında ödem, mikrovezikülasyon, apoptoz, nekroz, makrofaj ve yabancı cisim dev hücreleri gözlenir. Saç matriksi ve kök kılıfının lenfositlerle infiltrasyonu pigment inkontinansı, keratinosit nekrozu ve vakuoler hasara yol açabilir. Anagen arrest ve kısa katagen, kıl şaftında güçsüzlüğe ve deri yüzeyinde kırılmalara yol açar. Folikül telogen safhaya girer, geniş uç üzerinden kırık gelişir böylece tipik ünlem işareti kılların oluşumu ile sonuçlanır (20).

Subakut evrede çok sayıda katagen ve daha az sayıda telogen saçlar gözlenebilir. Katagen/telogen oranı belirgin artmıştır. Toplam saç foliküllerinin %50'sinden fazlasını katagen saçlar oluşturur. Telogen hale geçen foliküllerin içi ve etrafında az oranda inflamasyon kalabilir (20, 27).

Alopesinin uzun sürmesi durumunda, tutulan kıl folikülleri son dönem telogen fazda kalırlar, peribulbar infiltrasyonda langerhans hücre sayısı artar, foliküler yoğunlukta azalma ve foliküler minyatürizasyon görülebilir (60). Saç foliküllerinin büyük kısmını katagen/telogen fazdakiler oluşturur (2). Tablonun düzelmesi durumunda infiltratın çok az olduğu veya hiç olmadığı normal kıl folikülleri gözlenir ve kıl yoğunluğunda azalma

gözlenmez. Tüm olguların %10'unda uzun süreli tekrarlayan ataklar vardır. Bu olgularda perifoliküler fibrozis ve folikül kaybı görülebilir (60). Eozinofiller, AA'nın tüm dönemlerinde tespit edilir. Bu bulgu özellikle peribulbar lenfositik infiltrat olmayan biyopsi örneklerinde tanıya yardımcıdır (20,21,61).

Ahmed ve ark. 30 olgu içeren bir çalışmada anagen kılların AA'nın tüm evrelerinde azaldığını, telogen kılların akut ve kronik evrede arttığını, katagen kılların ise subakut evrede arttığını bildirmişlerdir. Minyatürize foliküller sıklıkla kronik evrede bulunmuş, akut ve subakut evrede gösterilememiştir. Lenfositik peribulbar infiltrasyon akut evrede yoğun, subakut evrede orta şiddette görülürken kronik evrede ya yok yada çok hafif oranda gözlenmiştir. Eozinofil ve plazma hücrelerini içeren peribulbar infiltrasyon tüm evrelerde gözlenmiştir (62).

İmmüno Floresan çalışmalarda kıl folikülünün alt kısmındaki bazal membran boyunca kompleman 3, immünglobulin G, immünglobulin M birikimi olduğu gösterilmiştir (2). Elektron mikroskopik inceleme de lezyonlu ve lezyonsuz alanlardaki dermal papillada ultrasitruktürel olarak anormallikler gösterilmiştir. Bu AA'nın lokalize bir süreç olmadığını göstermektedir. AA örneklerinde yapılan immünohistokimyasal değerlendirmeler, dermal papillalardaki lenfositlerde matriks ve dış kök kılıfı keratinositlerinde HLA-klas 1 ve 2, ICAM-1 antijenlerinin ekspresyonunu göstermiştir (21,32).

2.6.6.Laboratuvar bulguları

AA'da spesifik laboratuvar testi yoktur. Gelişim siklusunun farklı fazlarındaki normal ve distrofik saç köklerinin durumunu gösteren mikroskopik bir inceleme yöntemi olan trikogram, diğer saç dökülme sebepleri ile AA ayırımında yardımcı bir tanı yöntemidir. Trikogramda telogen kıllarda artış görülür. AA'ya eşlik edebilecek hastalıklara yönelik testler ve otoantikolar araştırılabilir (3,5). Fakat klinik kanıt yoksa genellikle rutin olarak otoimmün hastalıklar için tarama endikasyonu yoktur (63). Yaşlı hastalar, uzun süreli hastalığı olanlar, kadınlar, persistan yama AA hastaları ve AT/AU'li hastalarda tiroid hastalığı varlığı daha sıktır (42). Bu durumlarda tiroid hastalığına yönelik testler yapılabilir. Tanıda zorlanılan durumlarda; potasyum hidroksid (KOH), fungal kültür, lupus serolojisi, sifilitik tarama ve saç biyopsisi gerekebilir. Bununla birlikte çoğu vakada ileri laboratuvar test endikasyonu yoktur (21).

2.6.7.Tanı

AA'nın tanısı klinik görünümle konulur. Anamnezde plaklarda duyu kaybı olmayışı, hastalığın semptomsuz seyredişi, saçların birden dökülmüş olması AA tanısını destekleyen bulgulardır. Fizik muayenede alopesik plağın kenarından hafif çekme ile ünlem saçlar veya distrofik kılların gösterilmesi tanıyı doğrular. Çekilen kıllar direk mikroskopta incelenebilir. Trikogram uygulanabilir. Kesin tanı biyopsi ile konur (5). Şüpheli AA vakaları videodermatoskopi kullanılarak 20-70 lik büyütme ile noninvaziv olarak değerlendirilebilir. Çok sayıda sarı noktalar ve kısa, yeniden büyüyen saçların AA için karakteristik görünüm olduğu öne sürülmüştür (64,65). Bununla birlikte sarı noktalar androjenetik alopeside de görülebilir (66). Lezyon kenarındaki saçların yakın incelenmesinde, özellikle ünlem saçlarda, hemen göze çarpmayan yapısal ve kütikül defektleri ortaya çıkar (20).

2.6.8.Ayırıcı tanı

Genellikle klinik muayene ve biyopsi ile diğer hastalıklardan ayırt edilir. Ayırıcı tanıda tinea kapitis, trikotillomani, traksiyon alopesisi, gevşek anagen saç sendromu, aplazia kutis, psödopelad, basınçla ilişkili alopesi, yanığın sikatrisyel alopesisi düşünülmelidir. Diffüz alopesilerde ise telogen efflivium ve androjenetik alopesi dışlanmalıdır. Trikotillomani ve tinea kapitis çocuklarda özellikle akla getirilmelidir. Tinea kapitiste kırık saçlar, inflamasyon ve pitriazik deskuamasyon varlığına bakılıp, KOH incelemesi yapılabilir. Trikotillomanide düzensiz ve garip şekilli lezyonlar vardır, alopesik alanda kıvrılmış, kırık, çeşitli uzunlukta kıllar görülür. Diffüz alopesi ile telogen efflivium ayırımında, çekme testinde difüz alopeside distrofik anagen saçların varlığına karşın telogen effliviumda az sayıda telogen saçlar bulunur. Sonuçta kesin ayırıcı tanı için biyopsi gerekebilir. Androjenetik alopesi tipik saç dökülme paterni, kronik seyri ve dökülmenin yoğun olmaması ile ayırt edilebilir ayrıca çekme testi de negatiftir (2,4,20,67). Nadiren skatrisyel alopesilerin erken evrelerinde de alopesi areata benzeri görünüm ortaya çıkabilir. Sekonder sifilizde bazen diffüz veya yamasal tipte alopesi oluşabilir. Lupus alopesisi de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Sifiliz ve lupus alopesisinde ayırıcı tanı için serolojik testler ve biyopsi gerekebilir (2,20).

2.6.9.Prognoz

AA'nın klinik seyri belirgin değildir (20). AA'da kıl foliküllerinde kalıcı hasar gelişmemektedir ve yeniden büyüme potansiyeli yıllarca devam etmektedir (20). AA hastalarının %50'den fazlasında tedavi almaksızın 1 yıl içinde düzelme görülür (20,21). Bazı hastalarda saç dökülmesi çok seyrek aralıklarla ortaya çıkar, bazılarında ise daha inatçıdır. Yeni çıkan saçları başka alanlardaki dökülmeler izler. Başlangıçtaki hastalık epizodu düzelen hastaların tekrar sıklığı yüksektir. Hastalar uzun süre takip edildiğinde tekrar oranı %100'e ulaşmaktadır (2). Kötü prognozda en önemli faktörler saç kaybının şiddeti ve ofiyazis varlığıdır (24,68). 5 yıldan uzun hastalık süresi (24), atopi, pozitif aile öyküsü, diğer otoimmün hastalıkların varlığı, tırnak tutulumu ve ilk başlangıcın genç yaşta olması (21) da prognozda etkilidir. AT/AU hastalarında tam düzelme oranı %10'dan azdır (20). Puberteden sonra başlayan olgularda spontan iyileşme eğilimi daha fazladır (5).

2.6.10.Tedavi

AA'da tedavi edici veya koruyucu bir tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle tedaviler daha çok hastalık aktivitesini durdurmaya yöneliktir. Spontan remisyon oranının yüksek olması özellikle hafif olgularda tedavilerin etkisini değerlendirmeyi güçleştirmektedir. AA'da inflamatuvar sürecin etkisinden dolayı kortikosteroidler en popüler tedavi ajanlarıdır. Kortikosteroid uygulaması birçok yöntemle kullanılmıştır. Bunlar arasında intralezyonel injeksiyon, topikal ve sistemik tedaviler bulunmaktadır. Tedavi seçenekleri arasında sadece inflamasyonu azaltmak amaçlanmamakta, kıl büyümesinin minoksidil gibi ajanlarla stimüle edilmesi de sağlanmaya çalışılmaktadır. Birçok hasta için tedavisiz bırakmak da bir seçenektir (2). Hastaların tedavi planı öncelikle iki faktöre bağlıdır. Bunlar saçlı derideki tutulum genişliği ve hastanın yaşıdır (21). Bunun yanı sıra hastalığın süresi, tutulan bölgenin özelliği, hastanın cinsiyeti, gebelik ve emzirme durumlarının yanında ilaçların kullanım şekilleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

2.6.10.1.Intralezyonel kortikosteroid

Saçlı deri tutulumu %50'den az olan, yetişkin hastalarda triamsinolon asetonid kullanılarak yapılan intralezyonel kortikosteroid ilk tercih edilen tedavidir (69,70). 10 yaşın altındaki çocuklarda, injeksiyon yerinde ağrı olması nedeni ile pek tercih edilmez.

Konsantrasyon 2,5-10mg/ml olarak ayarlanabilirse de 5mg/ml (maksimum volüm 3ml/gün) konsantrasyonda kullanım tercih edilir. Kaş ve yüz için 2,5mg/ml kullanılır. Triamsinolon asetonid her 4-6 haftada 0,5 inç uzunluğunda 30 gauge'luk iğne kullanılarak yaklaşık 1 cm aralıkla 0,1 ml'lik injeksiyon şeklinde uygulanır. Yan etkileri, düşük volüm kullanımı, her bir alana en az sayıda injeksiyon ve yüzeysel uygulamadan kaçınılmasıyla önlenebilen geçici atrofi ve telenjektazidir. İşlemden 30-60 dakika önce uygulanan topikal anestetikler injeksiyona bağlı ağrı şikâyetini azaltır. Bu özellikle çocuklarda tercih edilebilir (2,70-72). Tedavinin ilk sonuçları 1-2 ayda ortaya çıkar. Eğer 6 aylık tedavi sonrası düzelme yoksa tedavi kesilir. İntralezyonel kortikosteroid tedavisi hızlı gelişen progresif ve şiddetli alopesilerde uygun değildir (2,20).

2.6.10.2.Topikal kortikosteroid

Farklı formlarda topikal kortikosteroidler AA'da kullanılmış ve çeşitli derecelerde etkinlik elde edilmiştir (71). Hafif-orta şiddette AA (%25'in altında saç kaybı) hastalarında yapılan çok merkezli, prospektif, randomize, kontrollü, araştırmacı kör çalışmada %0,1 betametazon valerat köpük kullanan hastaların %61'inde %0,05 betametazon dipropionat losyon kullanan hastaların %27'sinde %75 oranında saç çıkışı saptanmıştır (73). Geniş alanlara uygulanması kolay olduğundan başlangıçta yaygın saç dökülmesi olan hastalarda uygun tedavi şeklidir. Ağrısız olması ve güvenlik aralığının geniş olması nedeniyle çocuklar için de iyi bir seçenektir. Saç çıkışının başlaması birkaç ayı bulabilir. Yan etkiler arasında yüzde akne, lokal epidermal atrofi bulunmaktadır. En sık yan etki olan follikülit tedaviye başladıktan birkaç hafta sonra ortaya çıkar (2,71).

2.6.10.3.Sistemik kortikosteroid

Literatürde sistemik kortikosteroidlerin çeşitli formlarının multifokal AA'da iyi, ofiyazik ve total AA'da daha az başarılı olduğu bildirilmiştir (74). Saç dökülmesi %50'den fazla olan, hızlı ilerleme gösteren genç hastalarda sistemik steroid kullanılması önerilmektedir (75). Yetişkinler için doz 0,8-1mg/kg/gün ve çocuklar için 0,1-1mg/kg/gündür. AA saç çıkışını devam ettirmek için gerekli doz 30-150 mg arasındadır. Tedavi süresi 1-6 ay arasında değişir fakat süre uzadığında özellikle çocuklarda yan etki gelişme riski artmaktadır (2). Üç ay boyunca haftada bir 200mg oral prednisolon uygulanan plasebo kontrollü çalışmada orta derecede (%31-60) düzelme hastaların %30'unda gösterilmiş. Tedavi olan hastaların %10'unda %60'dan fazla düzelme saptanırken plasebo grubunda yanıt saptanmamıştır. Üç aylık tedavi sonunda da %25

oranında relaps saptanmıştır (76). Bir diğer tedavi rejimi de 40-60mg/gün prednisolon başlanması ve her hafta 5mg azaltılması şeklindedir (21). Sistemik kortikosteroid tedavisinin diğer yöntemleri; gün aşırı prednisolon, ayda bir 300 mg oral prednisolon, 6 haftalık giderek azaltılan 40 mg'lık prednisolon, 2g iv tek doz prednisolon, 3 gün boyunca günde 2 defa 250mg iv metilprednisolon, en az 12 haftalık periyotta haftada 2 defa 5 mg deksametazon uygulamasıdır. Sistemik kortikosteroid tedavisinin dezavantajları; yan etkileri, düzelme sonrası tedavinin kesilmesini takiben tekrarlama oranının fazla olması, tedavide başarı için uzun süre kullanımının gerekmesi ve kortikosteroid tedavisinin prognozu değiştirmemesidir. Ek olarak topikal %2 minoksidil eklenmesi steroid sonrası relapsı azaltır (71). Sistemik kortikosteroid tedavisinin yan etkileri arasında hiperglisemi, osteoporoz, katarakt, immünsüpresyon, obezite, dismenore, akne, cushing sendromu, akut böbrek yetmezliği, ateş, myalji, artralji, halsizlik, sıvı-elektrolit dengesizliği, hipertansiyon, davranış bozukluğu yer alır (2,76). Kortikosteroid pulse tedavisinde günlük ya da günde bir oral kortikosteroid rejimlerine oranla daha az yan etki görülür (74). İnatçı kronik AA'lı hastalarda sistemik kortikosteroidlerin etkisiz olduğu gösterilmiştir ve bu durum sistemik kortikosteroid tedavisinin başarısının hastalık aktivitesine bağlı olduğunu düşündürmektedir (18).

2.6.10.4.Minoksidil

Minoksidil(2-4-diamino-6-piperidinopyrimidine-3-oxide) başlangıçta hipertansiyon tedavisi için geliştirilmiştir. 20 yıldan fazladır saç büyüme tedavisi olarak kullanılmakla birlikte mekanizması tam anlaşılamamıştır. Vazodilatasyon, anjiogenez, hücre proliferasyonunu artırması, potasyum kanallarını açması gibi çok sayıda mekanizma öne sürülmüştür (77,78). Minoksidilin immünsüpresif etkisi olduğuna dair yayınlar da vardır (71). Minoksidil vasküler etkilerinden bağımsız, direkt olarak folikülleri etkiler. Bulbus tabanı ve dermal papilla üzerinde proliferasyonu uyarıcı etki yapar (2). Price ve ark. nın çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında AA'da %3'lük topikal minoksidil tedavisi ile %63,6, kontrol grubunda %35,7 oranında saç büyümesi olduğu gösterilmiştir (79). Bununla birlikte kozmetik olarak kabul edilebilir saç büyümesi %27,3 oranında sağlanmıştır. Çocuk hastalarda yaşlılara oranla daha iyi yanıt alınır (2). Doza bağlı yanıtın gösterildiği çalışmada %1 veya %5'lik topikal minoksidil ile tedavi edilen şiddetli AA (saç kaybı %75'ten fazla) hastalarında sırasıyla yanıt oranı %38 ve %81 olarak saptanmıştır (80). Topikal minoksidil AT ve AU'de daha az etkilidir (71). İngiliz Kolombiya

Üniversitesi saç kliniğinde topikal minoksidil tedavisi sıklıkla diğer tedavi seçenekleri ile kombine edilir. Minoksidil solüsyonun etkinliği antralin veya betametazon dipropionat ile arttırılabilir. Topikal minoksidil uygulandıktan 2 saat sonra antralin uygulanabilir. Minoksidilin her bir kullanımından 30 dk sonra betametazon dipropionat uygulanabilir. Bu kombinasyonlarla monoterapiye oranla daha iyi yanıt alınır (21). Günde 2 defa 1'er ml uygulandığında genellikle 12 hafta sonra %20-45 arası yanıt gözlenmekte ve maksimum yanıt 1 yılda ulaşmaktadır (81). Erkek ve kadın tipi saç dökülmesinin aksine sürekli kullanılması gerekmez (82). %5'lik minoksidil solüsyonu kullanımı ile %6 oranında kontakt dermatit gelişebilir. %5'lik minoksidil köpük propilenglikol içermemesi nedeni ile %5'lik minoksidil solüsyona oranla daha az kaşıntıya neden olur. Hipertrikoz %3 oranında görülebilir (71). Özellikle çocuklarda minoksidilin sistemik yan etkileri göz önünde bulundurularak günde 2ml'den fazla uygulanmaması önerilmektedir (2). Çocuklar ve kadınlarda %2'lik form önerilir (21). Gebelik ve emzirmede verilmemesi önerilir. İlacın diğer yan etkileri arasında çocuk ve kadınlarda fasial kıllanma, taşikardi, anjina pektoris, konjestif kalp yetmezliği, renal yetmezlik, periorbital ödem, baş ağrısı, depresyon da bulunur (81).

2.6.10.5.Antralin

Antralinin AA tedavisindeki etkinliğini değerlendiren az sayıda kontrolsüz vaka serisi vardır. İrritan özelliği ile saç büyümesini sağladığı tahmin edilmektedir. Bir yayında yama AA'da %75, AT'de %2 oranında yanıt verdiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte diğer çalışmalarda daha az başarılı sonuçlar gösterilmiştir. Diğer bir yayında %0,1-%0,5 antralin kremle hastaların %25'inde kozmetik açıdan yeterli yanıt elde edildiği bildirilmiştir. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte fare çalışmalarında tedavi alanında TNF alfa ve beta ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (2,71). AA'da %0,1 ve %0,25'lik konsantrasyonunda antralin kullanılmaktadır (21). %1'lik antralin krem tedavisine geceleri 20-30 dk/günlük kontakt süreyle başlanır. 2 haftalık aralarla 1 saate kadar ya da hafif dermatit reaksiyonu oluşana kadar kontakt süre 10 dk arttırılır. Bu uygulama 3 ay devam eder. Üç ay sonunda yanıt yoksa tedavi kesilir (71). Kozmetik açıdan yeterli yanıt 6 ay veya daha fazla sürede gelişebilir. Antralin çocuklarda iyi bir tercihtir (21). İlacın yan etkileri; şiddetli iritasyon, follikülit, bölgesel lenfadenopati, deri ve giysilerde leke, saç renginde açılmadır. Hasta kremi göze kaçırmamalı ve tedavi bölgesini güneşten korumalıdır. Böbrek hastaları ve gebelerde kontrendikedir (2,16,71,81).

2.6.10.6. Topikal immünoterapi

Topikal immünoterapi etkilenen deri bölgesine güçlü kontakt allerjenlerin uygulanması ile allerjik kontakt dermatit oluşturulması ve periyodik olarak bu reaksiyonun ortaya çıkarılması olarak tanımlanır. Dinitroklorbenzen (DNKB), skuarik asid dibütilester (SADBE) ve difenilsikloprofenon (DPCP) gibi kontakt duyarlılandırıcılar AA'nın tedavisinde kullanılmıştır. Etki mekanizmasına yönelik teoriler; antijenik perifoliküler lenfosit apoptozu, peribulbar CD4/CD8 lenfosit oranında değişiklik, lezyonel T hücreler ve bazal keratinositlerden IL-10 ekspresyonunun inhibisyonudur. DNCB, AA tedavisinde ilk kullanılan duyarlılandırıcıdır. Ames testinde mutajenik etkilerinin saptanmasından sonra tedavi seçeneği olmaktan çıkarılmıştır. SADBE aseton içinde stabilize edilemez, buzdolabında saklanması gerekir. Ayrıca DNCB gibi mutajenik olduğu ames testinde gösterilmiştir. Tedavi edilen hastalarda böyle bir yan etki ortaya çıkmamakla birlikte potansiyel karsinojen olduğu gösterildiğinden kullanımı çok azalmıştır. DPCP ışığa aşırı duyarlı olması nedeni ile UV maruziyetinden korunumlu amber şişelerine konur (2,71). Başlangıçta aseton içindeki %2 DPCP pamuk uçlu aplikatörle saçlı deride 4x4 cm çaplı halkasal bölgeye uygulanarak hasta duyarlılandırılır. 2 hafta sonra %0,001 DPCP solüsyon saçlı derinin aynı yarısına uygulanır. Konsantrasyon hafif irritasyon oluşana kadar her hafta peyderpey arttırılır. Hedef, uygulamadan sonra 24-36 saat içinde tedavi bölgesinde hafif seviyede eritem ve hafif pruritus oluşmasıdır. Uygun konsantrasyona ulaştıktan sonra tedaviye bu konsantrasyon temel alınarak haftalık olarak devam edilir. DPCP saçlı deride 48 saat üzeri açık olarak tutulur, sonra yıkanır. Tedavi bölgesi tedavi süresince güneşten korunur. Bir alanda saç çıkmaya başlayınca diğer alana geçilir. Tam düzelme sonrası daha az sıklıkta tedavi uygulanabilir. Dirençli alanlara ayda bir 5-10mg/ml intralezyonel kortikosteroid uygulanabilir (21,71). Tedaviye başladıktan 3 ay sonra saç büyümesi başlar ve 12 ayda kozmetik olarak kabul edilebilir sonuç görülür. 30 uygulanmadan sonra yanıt yoksa tedavi başarısız kabul edilir. Hafif ekzematöz reaksiyon kabul edilebilirken, veziküler veya büllöz reaksiyon ise topikal duyarlılandırıcıların arzu edilmeyen yan etkileridir (83). Eğer bu yan etkiler gelişirse etkilenen alana topikal kortikosteroid uygulanır. Diğer yan etkiler; servikal ve oksipital LAP, fasial ve saçlı deride ödem, kontakt ürtiker, grip gibi semptomlar, eritema multiforme benzeri reaksiyon, pigmentasyon bozukluğudur. Koyu tenli hastalarda pigment değişikliği daha siktir. DPCP teratojinitesi gösterilmese de önlem olarak gebelerde kullanılmamalıdır. 12 yaş altında

kontrendikedirler. DPCP tedavisine kötü yanıtta en önemli prognostik faktörler hastalık şiddeti, tedavi öncesi hastalık süresi, tırnak değişikliği görülmesidir (83). Diğer faktörler başlangıç yaşı, atopi ve ailede AA öyküsü varlığıdır (21,49). DPCP ve SADBE başarı oranı %50-%60'dır. DPCP tedavisi alan geniş bir vaka serisinde AT/AU'de başarı oranı %17,4'tür. Relaps oranı %62'dir ve ortalama relaps süresi 2-2,5 yıldır (21,71).

2.6.10.7.Fotokemoterapi

Fotokemoterapi kullanımının temeli; etkilenen kıl folikülleri çevresinde mononükleer ve langerhans hücrelerinin bulunması ve fotokemoterapinin bu hücre infiltrasyonunu ortadan kaldırmasına dayanmaktadır. Özellikle yaygın saçlı deri ve gövde tutulumu olan hastalarda kullanılabilir. Fotokemoterapi tedavisine yanıt %15- %70 arasında değişmektedir. Saç çıkışı sağlanıncaya kadar 30-80 seans gerekebilir. Yüksek relaps oranı ve deri kanseri sıklığının artışı nedeni ile daha az revaçta olan bir tedavi seçeneğidir (2,21,71). Fotokemoterapi kombinasyonlarının başarı oranları; antralin kombinasyonunda %45, sistemik kortikosteroid kombinasyonunda %78, sistemik kortikostreoid ve antralin kombinasyonunda %79, sistemik kortikosteroid, antralin ve çinko kombinasyonunda %85'tir (81).

2.6.10.8.Diğer fototerapiler

Az sayıda vaka serisinde AA'da 308 non-excimer laser tedavisi ile başarılı sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Başlangıç akım, minimal ertem dozundan az $50\text{mj}/\text{cm}^2$ 'dir. Akım her iki seansta bir $50\text{mj}/\text{cm}^2$ arttırılır. Her bir yama haftada 2 defa maksimum 24 seans tedavi edilir. Yamalarda %41,5 saç büyümesi gözlenir. AU ve AT'de yanıt oranı daha azdır. Al-Mutairi tarafından toplam 30 lezyonu olan 9 pediatrik hastaya 12 hafta boyunca haftada 2 defa 308 nm excimer laser uygulanmış. Hastaların 30 lezyonundan 18'inde (%60) saç büyümesi saptanmış, tedaviden 6 ay sonra sadece 1 hastada saçlı deri lezyonları tekrarlamıştır (84,85). Fotodinamik tedavi ise AA'da başarısız bulunmuştur (86,87).

2.6.10.9.Siklosporin

Siklosporin immünsüpresif bir ajandır. Th hücre aktivasyonunu inhibe eder ve IF gama üretimini baskılar. Etkisi muhtemelen saç siklusunun anagen fazının uzamasına bağlıdır (2). Başarı oranı bazı çalışmalarda %25 iken metil prednisolon ile kombine edildiği çalışmalarda ise %76,7'ye kadar artmaktadır (88,89). Yan etki profili, yüksek relaps oranı, uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyulması nedeni ile kullanımı genellikle tercih edilmez. İlacın yan etkileri; özellikle nefrotoksisite, immünosüpresyon, hipertansiyon

olmak üzere baş ağrısı, tremor, hiperlipidemi, hepatotoksisite, gingival hiperplazidir (2). Topikal siklosporinin kullanımı ile iyi yanıt alınmadığı gözlenmekle birlikte Verma ve ark. lipit veziküllerindeki siklosporinin özel formunun kullanımı ile belirgin saç büyümesinin sağlandığını ve inflamasyonun azaldığını göstermişlerdir (90).

2.6.10.10.Metotreksat

Joly ve ark. AT/AU'li 22 hastanın 20-25mg/hafta metotreksat ve 20mg/gün oral prednisolonu birlikte kullandığı retrospektif kontrolsüz çalışmada hastaların %64'ünde tam düzelme gözlendiğini bildirmişlerdir (91). Ancak bu sonuçların randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanmasına gerek vardır.

2.6.10.11.Biyolojik ajanlar

AA'nın T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğunun düşünülmesi nedeni ile biyolojik ajanlar AA tedavisinde kullanılmıştır (71). Bu ilaçlar hedef moleküllere bağlanan rekombinan sitokinle, humanize monoklonal antikorlar ve moleküler reseptörlerden oluşur. Bu tedaviler patojenik T hücrelerini ve T hücre aktivasyonunu azaltır. Ayrıca inflamatuvar sitokinleri engeller (2). Strober ve ark.'nın yaptığı prospektif, açık uçlu pilot çalışmada bir TNF alfa inhibitörü olan etanerceptin orta- şiddetli AA'da etkin olmadığı gösterilmiştir (92). Ayrıca efalizumab, infliksimab, adalimumab ile yapılan çalışmalarda da bu ilaçların AA'da etkin olmadığı gösterilmiştir (71,93).

2.6.10.12.Sulfasalazin

Sulfasalazin T hücre proliferasyonunu, naturel killer hücre aktivasyonunu ve antikor üretimini inhibe ederek hem immünomodülatör hem de immünoşüpresif rol oynar. Aynı zamanda T hücre kökenli IL-2 ve IF gama ile monosit/makrofaj kökenli IL-1, TNF alfa, IL-6 sitokinlerin üretimini de inhibe eder (71). Bazı vaka serilerinde sulfasalazin kullanımı sonrası AA'nın düzeldiği gösterilmiştir. Ellis ve ark. retrospektif bir çalışmada sulfasalazin tedavisi ile AA hastalarında %23 oranında kozmetik olarak kabul edilebilir düzelme olduğunu bildirmişlerdir (94). Sulfasalazin tedavisine birinci ay günde iki defa 0,5 gr'la başlanır, ikinci ay günde iki defa 1 gr, sonra dört ay günde iki defa 1,5 gr alınır. Relaps oranı %45,5'dir. Rashidi ve ark. 31 dirençli AA hastasının katıldığı çalışmada hastalara 6 ay boyunca oral sulfasalazin tedavisi uygulamış ve hastaların 10'unda (%25,6) iyi yanıt, 12'sinde (%30,7) orta derecede yanıt, 17'sinde (%43,5) az oranda yanıt elde ettiklerini bildirmişlerdir (95). Yan etkiler; gastrointestinal rahatsızlık, eritem, baş ağrısı, laboratuvar anormallikleridir (71).

2.6.10.13.Prostaglandin analogları

Prostaglandin F2 alfa analogu latanoprost ve prostaglandin F2 alfanın sentetik analogu bimatoprost açık açılı glokom hastalarında göz içi basıncı azaltmak için kullanılır. Farelerdeki folikül çalışmalarında bu ilaçların kirpiklerde hipertrikoz şeklinde yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir. Prostaglandin F2 alfa ve analoglarının farelerde telogen-anagen fazdaki kıl foliküllerini ve foliküllerdeki melanositleri uyararak telogen evreden anagen evreye geçişi hızlandırdığı gösterilmiştir. Amerika gıda ve ilaç yönetimi 2008 Aralığında kirpiklerdeki hipotrikozisin tedavisinde bimatoprost oftalmik solüsyonun kullanımını onaylamıştır (71). Roseborough ve ark. kör, kontrollü, randomize çalışmada hem topikal latanoprostla hem de bimatoprost oftalmik solüsyonla kayda değer kirpik büyümesi saptamamışlardır. Tedavinin bazı hastalarda gözlenen hafif eritem ve kaşıntı dışında iyi tolere edildiği bildirilmiştir (96).

2.6.10.14.Topikal kalsinörin inhibitörleri

Takrolimus, T hücre aktivasyonunu takiben IL-2, IF gama, TNF alfa gibi bazı sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eden topikal kalsinörin inhibitörüdür (2). Topikal takrolimus ve pimekrolimus birkaç vaka serisinde AA tedavisinde kullanılmıştır fakat sonuçlar ümit verici değildir (71).

2.6.10.15.Beksaroten

Özgün RxRs selektif bir retinoiddir. Etki mekanizmasının immünomodülasyon ve T hücre apoptozunun indüksiyonu olduğu düşünülmektedir (71). Talpur ve ark. beksaroten %1 jel ile hastaların %12'sinde tedavi edilen tarafta %50 veya daha fazla kısmi saç büyümesi saptanmışlardır. Hastaların %73'ünde irritasyon bildirilmiştir (97). Etkinliğinin randomize plasebo kontrollerle doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

2.6.10.16.Kapsaisin

Kapsaisinin AA'da kullanılması düşüncesi hastalığın gelişmesinde nöral sistem ve nöropeptidlerin rol oynadığı teorisine dayanmaktadır. Kapsaisin, substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid salınımını uyarır. Tekrarlayan uygulamalar ile nöronlardaki substans P tükenir. Ehsani ve ark. kapsaisin merhem veya klobetazol %0,05 merhem 6 hafta uygulandığı çalışmada vellüs kıl büyümesini en erken 2. haftada saptamış ve kozmetik olarak kabul edilebilir saç büyümesini her iki gruptaki hastaların %9,5'inde 12. haftada gözlediklerini bildirmişlerdir. Sadece bir hastada kapsaisin merheme karşı ekzematöz reaksiyon saptanmıştır (98). Kapsaisinin AA'nın tedavi seçenekleri arasına dahil

olmasından önce bu sonuçların randomize, plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

2.6.10.17.Fraksiyonel fototermolizis lazer

Bu yöntemin kullanıldığı tek olgu sunumu vardır. Minoksidil, topikal kortikosteroid, intralezyonel steroid tedavisine yanıt vermeyen 35 yaşında erkek hastada multipl seans fraksiyonel Er Glass lazer sonrası tam düzelme olduğu bildirilmiştir. Saç büyüme yanıtına en erken 1. ayda, tam büyümeye 6. ayda ulaşılmıştır. 6 aylık takip periyodunda saç kaybı olmadığı ve yan etki gelişmediği bildirilmiştir. Etki mekanizması T hücre apoptozunun indüksiyonu ve direk saç büyümesinin uyarılması olarak öne sürülmüştür (99).

2.6.10.18.Nikel ve izoprinozine

İmmünomodülatör etkiye sahip topikal nikel veya sistemik izoprinozin kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmasına rağmen kısa sürede nüksler bildirilmiştir (81).

2.6.10.19.Sulfon (Dapson)

Baar ve ark sistemik sulfon tedavisi ile topikal immünoterapiye yakın başarılar elde edildiğini bildirmişlerdir (100).

2.6.10.20.Nitrojen mustard

Nitrojen mustard ile tedavi edilen 6 AA'lı hastanın sadece birinde yanıt alınmıştır (101).

2.6.10.21.Talidomid

Th hücreleri aracılığı ile IL-12 üretimini süprese etmesi, antiinflamatuvar etkiye sahip olması nedeniyle etkili olacağı ileri sürülmüş olmakla birlikte etkili bulunmamıştır (81).

2.6.10.22.Kriyoterapi

Kriyoterapinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte immünomodülatör etkisi, kan dolaşımını artırıcı ve plasebo etkileri olduğu tahmin edilmektedir. Akyol ve ark. kontrolsüz 27 AA'lı hastanın katıldığı çalışmada hastalara haftada 1 kez, 4 hafta süreyle pamuk apereyle, çift donma erime siklusu şeklinde kullandıklarında hastaların %77,8'inde tedaviye yanıt almışlardır. Aksakal ve ark. üçü total toplam 43 AA'lı hasta üzerinde 5-10 sn süreyle açık sprey yöntemi ile çift erime-donma siklusu şeklinde kriyoterapi uygulamış, lokalize AA'lı vakalarda %76,6, total AA'lı

vakalarda %50 oranında başarılı sonuç elde etmişlerdir. Yanma ve acıma hissi dışında yan etki gözlemlenmemişlerdir (102).

2.6.10.23.Farmakolojik olmayan metodlar

Dermografi: Özellikle madarosisli vakalarda modifiye edilmiş bir dövme enjektörü yardımıyla ferrik oksit, karbon, titanyum dioksit, tartazin kullanarak renklendirme çalışmalarını tanımlamaktadır (81).

Lokal saç aksesuarları: Tedaviye dirençli vakalarda hastaların psikolojik yönden rahatlamasını sağlamak amacıyla saç rengine uygun peruklar hastalıklı bölgeye tutturularak uygulanabilir (81).

Psikiyatrik tedavi yaklaşımları: AA ile psikiyatrik durumlar yüksek oranda birliktelik gösterir (59). Antidepresanların AA'daki tedavi etkinliği, geniş vakalı randomize çalışmalar ile değerlendirilmemiştir. Selektif seratonin reuptake inhibitörü olan paroksetinle yapılmış bir çalışmada 13 hastanın sekizine 20 mg/gün, beş tanesine plasebo olmak üzere üç ay tedavi verildiğinde, ilaç verilenlerin ikisinde tam, dördünde kısmi düzelme olurken plasebo verilenlerin bir tanesinde düzelme olduğu bildirilmiştir. Sitalopram ile yapılmış bir başka çalışmada ise yedi hastanın üçünün lezyonlarında belirgin, üçünde ise orta derecede düzelme olduğu bildirilmiştir (103). Willemsen ve ark. şiddetli AA'lı 12 ve 23 hastada sırasıyla üç ve sekiz seans hipnoterapi sonrası %75 ve %100 saç büyümesi saptamışlardır. Takibeden periyotta (4 ay-4 yıl) %42 oranında tekrar gözlendiğini bildirmişlerdir (104). Bazı antidepresanlarla yapılan çalışmalarda örnek büyüklüğünün az olmasının etkinliğin değerlendirilmesini zorlaştırdığı bildirilmiştir (71).

Psikiyatrik destek: AA hastaları ve ailelerinin düzenli olarak buluştukları destek grupları hastalar için çok önemli bir olanaktır. Bu gruplar hastalara duygusal destek olur, hastalıkla başa çıkma stratejisi geliştirmede yardımcı olur, yaşam kalitesini artırır (71).

2.6.10.24.Gelecekteki tedavi yöntemleri

Vitamin D: 1-25-dihydroxycholecalciferol (1,25 (OH) 2D3), vitamin D3'ün biyolojik aktif formudur. Vitamin D'nin çok sayıda biyolojik etkisi vardır. B ve T hücreler, dendritik hücrelerin farklılaşması, *tool-like* reseptörlerin ekspresyonunu düzenler. Vitamin D'nin multipl skleroz, tip 1 diyabetes mellitus, lupus eritematozus, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda etkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Vitamin D seviyesi ile AA gelişimi arasındaki ilişki ve vitamin D uygulanan AA alanındaki etkiler araştırılmıştır. Sonuçlar vitamin D'nin güvenilir ve yararlı bir tedavi seçeneği olduğunu kanıtlamıştır (71).

Parazitlerin immünomodülatör etkisi: Allerjik ve otoimmün hastalıkların insidansı nematod parazit enfeksiyonlarının yüksek oranda olduğu ülkelerde diğer ülkelere oranla daha azdır. İnsanlardaki enfeksiyonlar sonucunda IF gama üretimi artarken IL-4, Ig G4 antikor, Th 2 hücre yanıtını azalır. Bu kayma hücre aracılı otoimmün hastalıklardaki gibi Th 1 ilişkili immün yanıtı yatkınlığı değiştirir. Zararsız nematod antijenlerine karşı oluşan yanıt çeşitli seviyelerde otoimmün hastalıkları (AA gibi) tedavi edebilir (71).

Ustekinumab: İnsan monoklonal antikorudur. IL-12 ve IL-23'ün p40 alt ünitelerini paylaşır. IL-12, Th 1 yanıtında anahtar tetikleyici sitokindir. IL-23, doğuştan ve kazanılmış immün yanıtın bağlantısında anahtar rol oynayan sitokindir. Ustekinumab plak tip psoriasis tedavisinde kullanılmakta, uzun süreli etkinlik ve güvenliğinin değerlendirildiği çalışmalar devam etmektedir. Gelecekte AA'lı hastalarda ustekinumab kullanılabileceği ileri sürülmektedir (105).

Kıl folikül kültür sistemleri: Kıl folikülünün izole edilerek doku kültüründe büyütülmesi amaçlanır (81).

İnsan saçlı deri implantasyonları: Bir kısım araştırmacılar fetal skalp derisinden elde edilen doku örneklerini ağır kombine immün yetmezlik oluşturulmuş farelerin sırtına greftlediklerinden bir kaç ay sonra tüylerin döküldüğünü tespit etmişlerdir. Daha sonra dökülen tüylerin yerine gelen tüylerin insan orijinli olduğunu ve bir yıldan daha fazla büyümeye devam ettiğini gözlemlemişlerdir. Greftlenen deri 6 ay sonra histolojik olarak incelendiğinde insan derisindeki doku morfolojisini gösterdiği, ter bezi, yağ bezi, ve musculus erektör pili gelişiminin insandaki gibi olduğu saptanmıştır (81).

Gen tedavisi çalışmaları: Şimdiki bilgilerimizle kaç genin saç folikülünün morfogenezinde, farklılaşma ve büyümesinde rol oynadığı belli değildir. AA ve androjenetik alopesilerin muhtemelen poligenik bozukluklar olmasına rağmen kıl büyümesini etkileyen daha fazla sayıda gen tespit edildiği takdirde gen tedavisinin gelecekteki potansiyel bir tedavi olacağı kaçınılmaz görünmektedir (81).

2.7.Oksidatif Stres

Oksidatif stres organizmada oksidan-antioksidan dengesinin oksidan lehine bozulması olarak tanımlanır. Bu durum fizyolojik bir gereksinim şeklinde olabileceği gibi patolojik bir süreçte de olabilir (106,107). Oksidatif hasar ise bu denge bozukluğunun bir

sonucudur. Hücresel makromoleküllerin oksidatif modifikasyonu, apoptozis veya nekroz yoluyla hücre ölümünün tetiklenmesi ve yapısal doku hasarı ile sonuçlanabilir (108). Aerobik koşullarda yaşayan tüm hücreler çeşitli dış ve iç kaynaklardan köken alan çok sayıda oksidana sürekli olarak maruz kalırlar. Ancak sağlıklı bir organizmada ROS ile enzimatik-nonenzimatik antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge vardır (109). Oksidanlar ayrıca apoptozis ve inflamasyon gibi ana kaskatların kontrolünde yer alan endojen sinyal molekülleri olarak da görev alırlar (108). Biyolojik sistemlerdeki en önemli oksidanlar çoğunlukla reaktif oksijen türleri olarak bilinirler (110,111).

Metabolik olarak üretilen ROS'lar, kontrolsüz üretildiklerinde belirli süreçleri etkileyerek çeşitli klinik tablolara yol açabilirler. Peroksidatif değişikliklerin, membranlar ve diğer hücresel komponentler üzerine direkt etkisi DNA oksidatif hasarıdır. ROS'ların dengesiz üretimi pek çok dermatolojik hastalığın patogeneğinde rol oynar (112). Psoriasis, akne, vitiligo, rozase, foto yaşlanmada ROS'ların rolü gösterilmiştir (113).

2.7.1.Serbest radikaller

Serbest radikaller son yörüngelerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran molekül veya molekül parçacıklarıdır (114). Serbest radikaller oldukça kararsız ve reaktif moleküllerdir. Bu nedenle diğer moleküllere elektron vermeye çalışırlar. Diğer radikal ve moleküllerle etkileşerek yeni radikaller oluşturabilirler. Serbest radikaller içinde reaktif oksijen radikalleri, reaktif nitrojen radikalleri, reaktif sülfür radikalleri gibi birçok aile bulunur (115).

2.7.2.Serbest oksijen radikalleri

Bu grupta; süperoksit (O_2^{\cdot}), hidroksil (OH^{\cdot}), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit ($HOCl$), peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$), hidroperoksil (HO_2^{\cdot}), lipid peroksit ($LOOH$), nitrik oksit (NO^{\cdot}) ve nitrojen dioksit (NO_2) bulunmaktadır (116). Oksijen metabolizması sırasında dioksijen bir elektron alır ve O_2^{\cdot} iyonuna dönüşür (115). H_2O_2 , SOD enzimi ile O_2^{\cdot} 'ten üretilir. H_2O_2 bir serbest radikal değildir ancak serbest oksijen radikali üretme potansiyeli nedeniyle serbest radikal kabul edilir. Lökositlerde myeloperoksidaz aracılığı ile oldukça güçlü bir oksidan olan hipoklorik aside ($HOCl$) çevrilir (114,116). Hidroksil

radikali Haber-Weiss veya Fenton reaksiyonları sonucu hidrojen peroksitten üretilir. Spesifik antioksidanı yoktur ve her tür organik maddeyi oksitleyebilir (117). ROS'ların artışı sağlıklı hücrelerde apoptoza, hücresel işlevlerde bozukluklara ve inflamasyona neden olabilir (118). Reaktif radikallere bağlı hasar lipid, protein ve DNA oksidasyonu yolu ile oluşur (119). Aerobik koşullarda yaşayan tüm hücreler çeşitli dış ve iç kaynaklardan köken alan çok sayıda oksidana sürekli olarak maruz kalırlar. Ancak sağlıklı bir organizmada ROS ile antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge vardır. Bununla birlikte eritrositler gibi bazı hücreler oksidatif hasara diğer hücrelerden daha açık olabilirler (109).

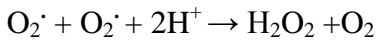
2.7.3.Lipid peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu ROS'lar tarafından tetiklenir. Lipid peroksidasyonunda ROS'ların temel hedefi membran lipidlerindeki ÇDYA (120). ROS'lar ÇDYA molekülünden bir hidrojen atomu çıkardığı zaman bir lipid radikali (L[•]) oluşur. Bu lipid radikale bir oksijen molekülü katılırsa lipid peroksil (LOO[•]) oluşur. Lipid peroksil radikali ÇDYA'dan bir hidrojen atomu alıp lipid hidroperoksite (LOOH) dönüşür. Lipid hidroperoksit bölünerek lipid alkoksil radikali (LO[•]) haline gelir. Bir dizi ilerleme ve yıkım evresi sonucunda lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA oluşur. Bu reaksiyonlar antioksidan ajanların fenolik hidrojenini vermesi veya peroksil radikalinin birleşmesiyle sona erer (114,121). Lipid peroksidasyonu tiyobarbütirik asit reaktif ürünü (TBARS) metodu ile ölçülür. Oksidatif stres ise lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın değerlendirilmesi ile ölçülür (112). Lipid peroksidasyonu hücre zarının geçirgenliğini artırarak hücre içi sıvı, protein ve enzimlerin hücre dışına çıkmasına, mitekondrial işlev bozukluklarına ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum transportunda bozulmalara neden olur (106). Proteinler oksidasyona uğradıklarında fragmente olarak aminoasitlerini kaybederler. Bunun sonucunda yapısal proteinlerdeki oksidasyon hücre bütünlüğünde bozulmalara, enzimatik proteinlerdeki işlev bozukluğuna neden olur. DNA'nın oksidasyonu DNA zincirinde kırılmalara ve DNA tamirinde bozulmalara yol açarak mutagenezi artırabilir, kanser gelişimine ve hücre yaşlanmasına neden olabilir (122-125).

2.7.4. Antioksidan savunma mekanizması

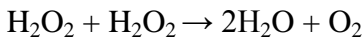
Vücutta bulunan lipid, DNA, protein, karbonhidrat gibi bileşikler oksidatif stresten koruyan maddelere antioksidanlar denir. Antioksidanlar; serbest radikal oluşturan tepkimeleri sonlandırarak, radikal oluşumunu sınırlandırarak, ortaya çıkan radikalleri detoksifiye ederek veya oksidatif hasara maruz kalmış maddelerin onarımını sağlayarak etki gösterirler (117). Vücutta enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar bulunmaktadır. Enzimatik antioksidanlar SOD, CAT, GSH-Px, glutatyon redüktaz, glutatyon transferaz, sitokrom oksidazlardır. Enzimatik olmayan antioksidanlar; E vitamini, C vitamini, A vitamini, flavonoidler, tioller, ubikinon, melatonin, ürik asittir. Bilirubin, ferritin, seruloplazmin, albumin, demir, çinko, bakır, selenyum, mangan indirek antioksidan özellik gösterirler (114,120). Antioksidan özellikte onarıcı enzimler de vardır. Bunlar DNA repair enzim, lipaz, proteaz, transferazdır (126).

Süperoksit dismutaz (SOD): Oksidatif strese karşı savunmanın ilk basamağını oluşturur. SOD; $O_2^{\cdot -}$ anyonunun H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüştüğü reaksiyonu katalizleyen enzimdir (114,116). SOD'un bakır (Cu)-çinko (Zn), mangan (Mn), demir (Fe) içeren 3 tip izoenzimi bulunur. Cu-Zn-SOD stoplazmada, Mn-SOD mitekondride aktivite gösterir. Etki mekanizmaları aynıdır fakat Mn-SOD pH 7'nin üzerinde aktivitesini kaybederken, Cu-Zn-SOD'un aktivitesi pH 5,5-10 arasında değişmez (112,127).



Enzim hücre yapılarını süperoksitin hasarlayıcı etkilerine karşı koruma amaçlı çalışmaktadır (116).

Katalaz (CAT): Tetramerik enzimdir. Moleküler ağırlığı 240 kDa'dur. H_2O_2 'in su ve moleküler oksijene çevrildiği reaksiyonu katalizler (112,114,116).



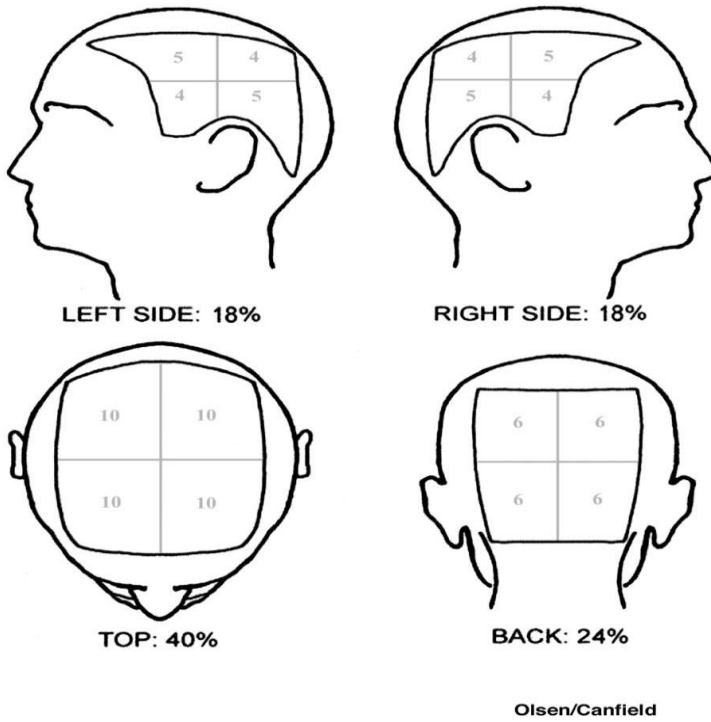
Tüm hücelerde özellikle peroksizomlarda bulunan, yapısında dört tane hem grubu içeren bir hemoproteindir. Granümatöz hücrelerde hücreyi kendi solunumsal patlamasına karşı korur (116). CAT oksidatif strete hücrenin adaptif yanıtında önemli rol oynar (112).

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px): Selenyum içeren peroksidaz olan GSH-Px enzimatik aktivitesi için gerekli olan selenosistein rezidüsünü dört subüntinde de içerir. Redükte glutatyonu (GSH) kullanarak H_2O_2 ve lipid peroksidlerin detoksifikasyonunda rol

oynar. H_2O_2 'den su oluşumunu sağlarken GSH okside glutatayona (GSSG) indirgenir (114,116). $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{GSH} \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının onayı alındı. Mayıs 2009-Aralık 2010 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, klinik olarak alopesi areata tanısı konulan 24'ü erkek, 38'i kadın toplam 62 hasta ile yaş ve cinsiyet dağılımı uygun 62 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Otoimmün hastalığı olan, son iki ay içerisinde kortikosteroid, minoksidil, antralin, fotokemoterapi, siklosporin A, SADBE, DPCP, tacrolimus gibi hücrel immüniteyi etkileyen sistemik ya da topikal ilaç kullanımı olan, alkol problemi olan AA'lı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. AA tanısı alan hastaların hastalık şiddetleri SALT skoru ile belirlendi. SALT skoruna göre hastalığın şiddeti S1, S2, S3, S4, S5 olmak üzere beş alt gruba ayrıldı. SALT skorunun hesaplanmasında Olsen-Canfield ölçümü (Şekil 3,1) kullanıldı. Bu ölçüme göre saçlı deri yüzey alanı 4 bölgeye ayrıldı. Her bir bölgedeki saç kaybı % olarak belirlenip toplanarak toplam saç kaybı yüzdesi belirlendi ve elde edilen değere karşılık gelen % aralığına uygun olarak SALT skoru belirlendi (128).



Şekil 3.1. Olsen/Canfield ölçümü (128).

SALT skoruna göre belirlenen saç kaybı yüzdelerinin alt grupları (128);

S0 = Saç kaybı yok

S1 = 25% altı saç kaybı

S2 = 25-49% saç kaybı

S3 = 50-74% saç kaybı

S4 = 75-99% saç kaybı

a = 75-95% saç kaybı

b = 96-99% saç kaybı

S5 = 100% saç kaybı

Çalışmamızda AA'lı hastalar hafif (S1,S2) ve şiddetli (S3,S4,S5) AA olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalar, hastalık süresine göre ≤ 6 ay ve > 6 ay olmak üzere iki gruba, hastalık tekrar varlığına göre var ve yok olmak üzere iki gruba, hastalık paterni açısından yama, yama + ofiazik, ofiazik, AT, AU olmak üzere beş gruba ayrılarak oksidatif stresle ilişki araştırıldı. AA'lı hastalar hastalığın başlangıcından önce akut psikotravma, saç kaybından önceki 6 ayda stresli olay, psikiyatrik hastalık varlığı (21) gibi psikolojik faktörler açısından sorgulandı. AA'lı hastalardan venöz staza yol açmadan EDTA içeren antikoagulanlı tüplere alınan kan örnekleri santrifüj edilerek MDA analizi için plazmaları ayrıldı, elde edilen eritrosit pelletleri eritrosit SOD, GSH-Px, CAT enzimlerinin aktivite ölçümü için serum fizyolojik ile yıkandı ve bütün kan örnekleri -70°C 'de saklandı. Hastaların serbest T3, serbest T4, tiroid stimulan horman, hemogram, vitamin B12, folat, demir parametreleri örnek alımı ile aynı anda saptandı.

Analiz Yöntemleri

Hematolojik analizler: Hematolojik analizler coulter counter cihazıyla yapılmış; hemoglobin, hematokrit, eritrosit, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu ölçüm sonuçları alındı.

Hemolizat hazırlanması: Plazmaları ayrılan kan örnekleri 2 ml soğuk ($+4^{\circ}\text{C}$) serum fizyolojik ile alt üst edilerek karıştırıldıktan sonra $3000\times g$ 'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant atıldıktan sonra aynı işlem atılan süpernatant berrak oluncaya kadar 3-4 kez tekrarlandı. Elde edilen eritrosit pelletinden 50 μl alınıp üzerine 2 ml saf su ilave

edilerek hemolizatlar hazırlandı. Hemolizatlar deney süresince buz içerisinde muhafaza edildi.

Glutasyon peroksidaz (GSH-PX) ölçüm yöntemi: GSH-Px ile t-bütül hidroperoksit varlığında GSH'nin GSSG'ye oksidasyonu gerçekleşir. Yöntem, bu oksidasyon sonucu oluşan GSSG glutasyon redüktaz enzimi ile tekrar GSH indirgenmesi tepkimesinde NADP'ye oksitlenen NADPH'nin 340 nm dalga boyundaki absorbans değeri farkının zamana karşı okunması prensibine dayanır (129).

Katalaz (CAT) ölçüm yöntemi: CAT H_2O_2 'nin su ve moleküler oksijene yıkımını katalizler. H_2O_2 'nin ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak 230 nm'de enzimin yıkım hızı spektrofotometrik olarak ölçüldü (129).

Süperoksit dismutaz (SOD) ölçüm yöntemi: SOD enzimi, oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin H_2O_2 ve moleküler oksijene (O_2) dismutasyonunu hızlandırır. Yöntemde, ksantin ve ksantin oksidaz (XOD) kullanılarak 2-[4-iyodofenil]-3-[4-nitrofenol]-5-feniltetrazolium klorid ile tepkimeye giren ve kırmızı renkli formazon boyası oluşturan O_2^- radikalleri üretilmektedir. Enzim aktivitesi ölçümü ise reaksiyonun 505 nm'de ortamda bulunan SOD enzimi ile inhibisyonuna dayanır (130).

Malondialdehid (MDA) ölçüm yöntemi: Lipid peroksidasyonu sonucu MDA oluşur. Ölçümü aerobik şartlarda pH 3.4'te MDA'nın 95°C'de TBARS ile inkubasyonu sonucu oluşan pembe renkli kompleksin 532 nm'de absorbans ölçümü esasına dayanır (131).

Hemoglobin tayini: Hemoglobin molekülündeki +2 değerlikli demir drabkin çözeltisindeki ferrosiyanür ile +3 değerliğe yükseltgenerek methemoglobine daha sonra potasyum siyanür ile kararlı bir bileşik olan siyanmethemoglobine dönüşür. Siyanmethemoglobinin 540 nm dalga boyunda verdiği transmittans değeri ölçülerek hemoglobin miktarı belirlendi (132).

İstatistik

Veriler SPSS 13.0 programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler Kolmogorow-Smirnov testi ile normal dağılım açısından değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler Student's T testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Çoklu bağımsız değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal-

Wallis testi kullanıldı. Kesitli değişkenler arası karşılaştırmada Ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Hastaların 38'i (%61,3) kadın, 24'ü (%38,7) erkekti. Hastaların yaşları 5-48 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $23,7 \pm 11,0$ yılıdır. Hastaların 22'sinde (%35,5) hastalık tekrarı vardır. Tekrar sayısı 1 ila 10 arasında değişmekte olup ortalama tekrar sayısı 1,9'dur. Birinci epizodun süresi 10 gün-48 ay (ortalama 7,6 ay), son epizodun süresi 2 gün-96 ay (ortalama 9,2 ay) arasında değişmekteydi. AA'lı hastaların 50'sinde (% 80,6) yama tipi AA, sekizinde (%12,9) yama+ofiyazik tip AA, birinde (%1,6) ofiyazik tip AA, birinde (%1,6) AT, ikisinde (%3,2) AU saptandı. Hastaların dokuzunda (%14,5) vücut bölgesindeki kıllarında tutulum vardır. Hastaların 16'sında (%25,8) tırnak tutulumu mevcuttu. Hastaların 49'unda (%79) AA şikayeti başlamadan önce stres öyküsü saptandı. SALT skoruna göre hastalık şiddeti değerlendirildiğinde, hastaların 45'i (%72,5) S1, sekizi (%12,9) S2, üçü (%4,8) S3, üçü (%4,8) S4, üçü (%4,8) S5 olarak belirlendi. Kontrol grubunun 38'i (%61,3) kadın, 24'ü (%38,7) erkekti. Kontrol grubunun yaşları ise 5-47 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $23,9 \pm 10,86$ yılıdır (Tablo 4.1).

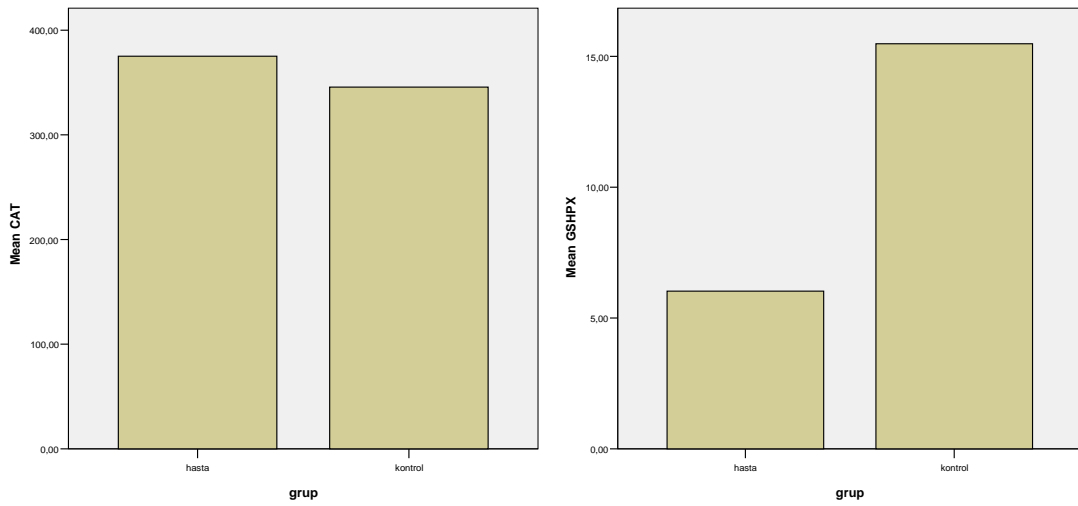
Tablo 4.1. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	38	61,3
Erkek	24	38,7
Tekrar varlığı	22	35,5
Stres	49	79
Patern		
Yama	50	80,6
Yama+ofiyazik	8	12,9
Ofiyazik	1	1,6
AT	1	1,6
AU	2	3,2
Vücut tutulumu	9	14,5
Tırnak tutulumu	16	25,8
SALT		
S1	45	72,5
S2	8	12,9
S3	3	4,8
S4	3	4,8
S5	3	4,8

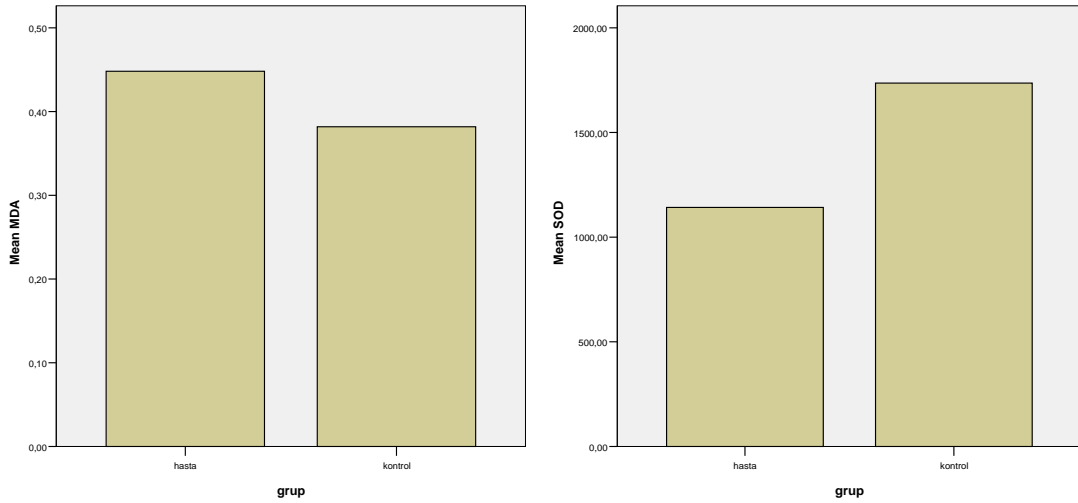
Hemoglobin eksikliği hastaların sekizinde (%6,7), kontrol grubunun beşinde (%4,2) saptandı. Tiroid fonksiyon testi bozukluğu hastaların 13'ünde (%10,7), kontrol grubunun dördünde (%3,3) saptandı. Vitamin B12 eksikliği hastaların 10'unda (%8,3), kontrol grubunun beşinde (%4,2) saptandı. Folat eksikliği hastaların ikisinde (%1,7) saptanırken kontrol grubunda saptanmadı. Tiroid fonksiyon testi bozukluğu açısından hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda bozukluk saptanırken ($p=0,02$), diğer parametreler açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı.

Hastaların ortalama eritrosit CAT, GSH-Px, SOD aktiviteleri ve plazma MDA seviyesi sırasıyla $375,17 \pm 111,09$ U/grHg, $6,02 \pm 2,45$ U/grHg, $1142,05 \pm 326,8$ U/grHg, $0,4481 \pm 0,2025$ nmol/ml idi. Kontrol grubunun ortalama eritrosit CAT, GSH-Px, SOD aktiviteleri ve plazma MDA seviyesi sırasıyla $345,62 \pm 139,96$ U/grHg, $15,48 \pm 5,35$ U/grHg, $1736 \pm 583,78$ U/grHg, $0,3819 \pm 0,1963$ nmol/ml idi. Hasta ve kontrol grubunun ortalama eritrosit CAT aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,200$). Hastaların ortalama eritrosit GSH-Px, SOD aktiviteleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük (Sırasıyla $p=0,000$, $p=0,000$), plazma MDA seviyesi hastalarda istatistiksel olarak anlamsız oranda yüksek ($p=0,077$) saptandı (Tablo 4.2) (Şekil 4.1-4.2).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun CAT,GSH-Px, SOD, MDA sonuçları			
	Hasta	Kontrol	P
CAT (U/grHg)	$375,17 \pm 111,09$	$345,62 \pm 139,96$	0,200
GSH-Px (U/grHg)	$6,02 \pm 2,45$	$15,48 \pm 5,35$	0,000
SOD (U/grHg)	$1142,05 \pm 326,8$	$1736 \pm 583,78$	0,000
MDA (nmol/ml)	$0,4481 \pm 0,2025$	$0,3819 \pm 0,1963$	0,077



Şekil 4.1. CAT ve GSH-Px aktivitesinin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

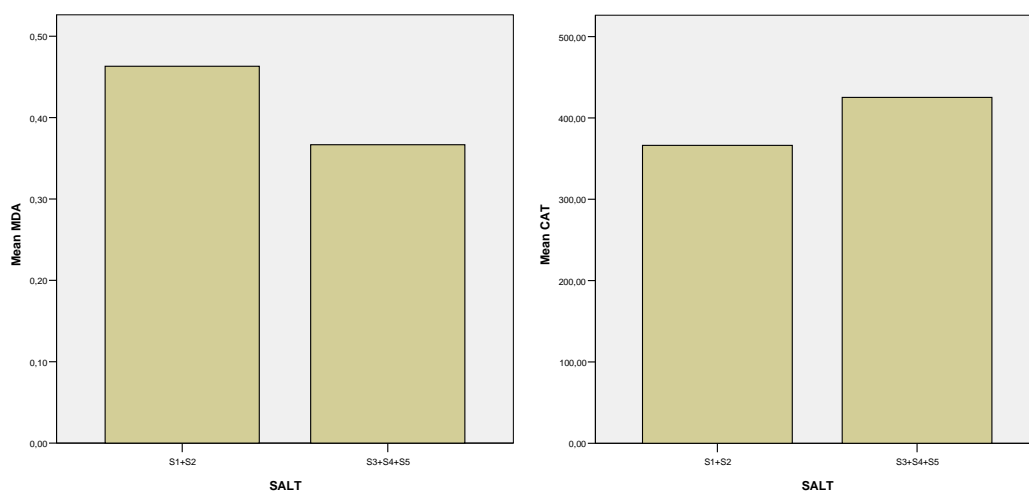


Şekil 4.2. MDA seviyesinin ve SOD aktivitesinin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

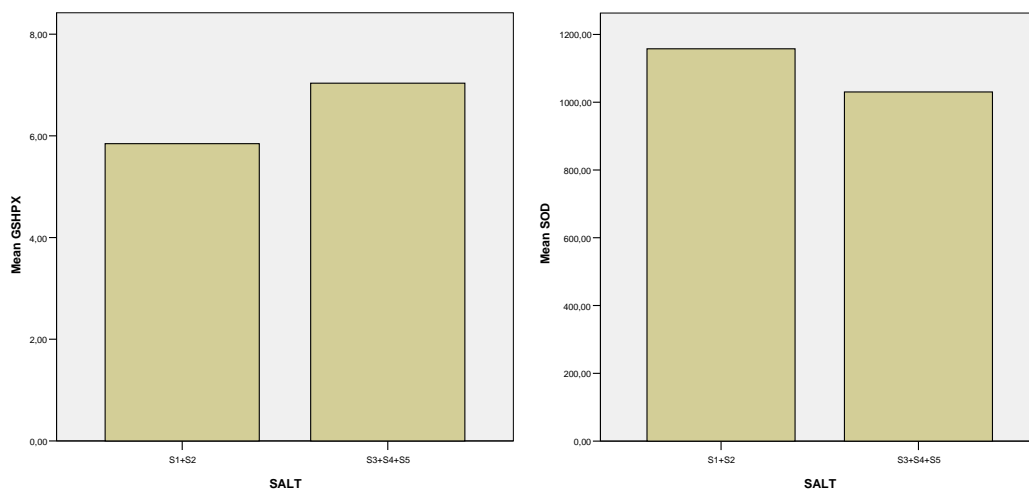
Hastaların eritrosit CAT, GSH-Px, SOD aktiviteleri ve plazma MDA seviyesi SALT skoruna göre ayrılan hafif AA hastalarında sırasıyla $366,33 \pm 108,58$ U/grHg, $5,84 \pm 2,52$ U/grHg, $1157,70 \pm 316,4$ U/grHg, $0,46 \pm 0,20$ nmol/ml; şiddetli AA hastalarında $425,24 \pm 118,4$ U/grHg, $7,03 \pm 1,87$ U/grHg, $1030,29 \pm 403,9$ U/grHg, $0,36 \pm 0,17$ nmol/ml olarak bulundu. Değerlerin hiçbirinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Sırasıyla $p=0,144$, $p=0,183$, $p=0,395$, $p=0,192$) (Tablo 4.3) (Şekil 4.3-4.4).

Tablo 4.3. SALT skoruna göre belirlenen hastalık şiddeti ile CAT, GSH-Px, SOD, MDA ilişkisi

	Hafif AA	Şiddetli AA	P
CAT (U/grHg)	366,33±108,58	425,24±118,4	0,144
GSH-Px (U/grHg)	5,84±2,52	7,03±1,87	0,183
SOD (U/grHg)	1157,70±316,4	1030,29±403,9	0,395
MDA (nmol/ml)	0,46±0,20	0,36±0,17	0,192



Şekil 4.3. MDA seviyesi ve CAT aktivitesinin hastalık şiddetine göre dağılımı



Şekil 4.4 GSH-Px ve SOD aktivitesinin hastalık şiddetine göre dağılımı

Hastalar hastalık süresine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında eritrosit CAT, GSH-Px, SOD aktiviteleri ve plazma MDA seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla $p=0,449$, $p=0,750$, $p=0,413$, $p=0,125$) (Tablo 4.4).

Tablo4.4 Hastalık süresi ile CAT, GSH-Px, SOD, MDA ilişkisi			
	HASTALIK SÜRESİ		P
	≤ 6 ay	> 6 ay	
CAT (U/grHg)	383,52±109,74	360,75±114,51	0,449
GSH-Px (U/grHg)	6,10±2,58	5,88±2,26	0,750
SOD (U/grHg)	1168,57±293,2	1092,99±384,89	0,413
MDA (nmol/ml)	0,4789±0,1965	0,3938±0,2062	0,125

Hastalar hastalık tekrar sayısına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında eritrosit CAT, GSH-Px, SOD aktiviteleri ve plazma MDA seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla $p=0,822$, $p=0,561$, $p=0,447$, $p=0,249$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastalık tekrarı ile CAT, GSH-Px, SOD, MDA ilişkisi			
	HASTALIK TEKRARI		P
	Yok	Var	
CAT (U/grHg)	372,48±98,66	379,82±132,24	0,822
GSH-Px (U/grHg)	6,16±21,69	5,77±1,98	0,561
SOD (U/grHg)	1169±272,92	1095,06±406,40	0,447
MDA (nmol/ml)	0,47±0,20	0,40±0,19	0,249

Hastalık paterni ile eritrosit CAT, GSH-Px, SOD aktiviteleri ve plazma MDA seviyesi arasındaki ilişki açısından yama ve yama+ofiazik paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla $p=0,434$, $p=0,375$, $p=0,146$, $p=0,119$). AT (n=1) ve AU (n=2) paternine sahip hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

5.TARTIŞMA

AA saç kaybı ile karakterize otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Etyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir (113). Çalışmamızda hastaların %61,3'ünü (n=38) kadın hastalar, % 38,7'sini (n=24) erkek hastalar oluşturmaktaydı ve hastaların yaş ortalaması 23,7 idi (5-48 yaş). Hastaların %35,5'ü (n=22) 18 yaş altı idi. Çalışmamızda AA'lı hastaların saç dökülme süresi ortalama 9,2 aydı (2 gün-96 ay). AA'lı hastaların %35,5'ünde (n=22) daha önce AA geçirme öyküsü mevcuttu. Hastaların %79'unda (n=49) stresli olay varlığı saptandı. AA'nın klinik yansıması saç dökülme paternine bağlıdır. Hastalarımızın %80,6'sı (n=50) yama, %1,6'sı (n=1) total, %3,2'si (n=2) universal, %12,9'u (n=8) yama+ofiyazik, %1,6'sı (n=1) ofiyazik tipte idi. Hastaların %25,8'inde (n=16) tırnak değişikliği saptandı. En sık görülen tırnak bozukluğu yüksük tırnak idi.

AA otoimmün bir hastalık olması nedeniyle özellikle tiroid hastalığı ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Literatürde tiroid hastalığı AA'da en sık birliktelik gösteren hastalık olarak bildirilmektedir (21). Çalışmamızda tiroid fonksiyon bozukluğu hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı (p=0,02) oranda fazla olarak bulundu. Çalışmamızda 13 hastada tiroid hastalığı, iki hastada astım, iki hastada alerjik rinit öyküsü vardı. Otuz bir hastada diyabetes mellitus, 22 hastada tiroid hastalığı, bir hastada lupus eritematozus, bir hastada atopik dermatit, 12 hastada astım, bir hastada vitiligo, üç hastada alerjik rinit, dört hastada psoriasis, bir hastada romatoid artrit, iki hastada Down sendromu aile öyküsü mevcuttu.

Global AA şiddeti; saç kaybının ve yoğunluğunun birlikte değerlendirilmesi ile skorlandırılır. Global şiddet skoru 'Severity of Alopecia Tool' veya SALT skoru olarak isimlendirilir. SALT skoruna göre hastalık şiddeti giderek artacak şekilde S1, S2, S3, S4 ve S5 olarak 5 sınıfa ayrılır (128).

AA'nın etyolojisinde, kesin olarak bilinmemekle birlikte, immünolojik faktörler (otoimmünite, apoptozis, hücrel faktörler), genetik yatkınlık, atopik durum, emosyonel stres, nörolojik faktörler, viral enfeksiyonlar ve oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir (113).

AA'da büyüyen plakların sınırındaki anagen foliküllerde karakteristik olarak perifoliküler ve intrafoliküler inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Bu infiltratta temel olarak CD4+T hücreleri, makrofajlar, langerhans hücreleri ve eozinofiller yer alır (2).

İnfiltrattaki hücrelerden, immünolojik ve immünolojik olmayan uyaranlar sonrasında proinflamatuvar sitokinler ve ROS gibi biyoaktif ürünler salınır (109). Bu bilgiler de AA patogenezinde oksidatif stresin rolü olabileceğini göstermektedir.

Oksidatif stresin AA etyopatogenezinde oynadığı role yönelik çeşitli hipotezler önerilmiştir. İlk olarak, lipid peroksidasyon ürünü olan MDA endojen proteinlere kovalen olarak bağlanır ve proteinlerin yapılarında değişikliğe yol açar. Böylece yeni antijenik formasyonlara neden olur. Bu yeni antijenler otoimmün mekanizmayı tetikler. Bir diğer teori ise oksidatif stresin apoptozu tetikleyerek AA gelişimine yol açtığı şeklindedir. Oksidatif stres mitekondri membran hasarına yol açar. Salınan kaspaz enzimi saç folikülünde apoptoza neden olur. Her iki teori de oksidatif stresin AA patogenezinde rolü olduğunu desteklemekle birlikte oksidatif stresin AA da tetikleyici mi yoksa AA'daki inflamasyonun sonucunda mı geliştiği hala bilinmemektedir (113).

Oksidatif stres vücudun antioksidan savunma mekanizması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizliktir. Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir (133). Biyolojik sistemdeki en önemli serbest radikaller, radikal oksijen derivelileridir. Oksijen molekülüne bir elektron eklenince $O_2^{\cdot-}$ radikali, iki elektron eklenince H_2O_2 ($O_2 + 2e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$) oluşur. Biyolojik sistemde H_2O_2 genellikle $O_2^{\cdot-}$ den üretilir. İki $O_2^{\cdot-}$ anyonu birlikte reaksiyona girerek H_2O_2 ve O_2 oluştururlar ($2 O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$). H_2O_2 serbest radikal değildir. Fakat serbest radikallerin önemli biyokimyasal bileşenidir. Çünkü kolaylıkla yıkılarak oldukça aktif ve hasarlayıcı bir ROS olan hidroksil radikalini (OH^{\cdot}) ($H_2O_2 + Fe^{+2} \rightarrow OH^{\cdot} + OH^{\cdot} + Fe^{+3}$) üretir.

Serbest radikaller bazı özel durumlarda fizyolojik olarak üretilirler. Fagositoz sırasında aktif fagositlerden üretilen süperoksit bakterisidal rol oynar. Normal şartlar altında serbest radikallerin en önemli kaynağı elektron transfer zinciridir. Bu da mitekondri ve endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Moleküler oksijenden süperoksit üretilir. Bu istenmeyen üretim yüksek verimli enzim aracılı elektron transferi ile en az düzeyde tutulur. Hiperbarik oksijen toksisitesi gibi hiperoksijenasyon sendromları, iskemik reperfüzyon sendromu, yaşlanma, ilaç ile uyarılan hemolitik anemi, vitamin E ve A eksikliği, kimyasal doku hasarı gibi durumlarda hücre içi serbest radikal üretimi artar (13).

Büyük biyomolekül sınıflarının hemen hemen tamamı serbest radikallerden etkilenir fakat lipitler muhtemelen en duyarlı olan moleküllerdir. Hücre membranı

ÇDYA'nin önemli bir kaynağıdır ve okside edici radikallerce kolayca saldırıya uğrar. ÇDYA'nin oksidatif destrüksiyonu lipid peroksidasyonu olarak bilinir. O₂' radikali direk olarak moleküler seviyede veya dolaylı olarak hidroksil gibi sekonder radikal üretimi ile hücre toksisitesine neden olur. Ek olarak O₂' radikali inflamatuvar yanıtı başlatarak ikincil sitotoksositeye de neden olabilir. Oksijen radikalleri hiyaluronik asit ve kollajen yıkımına, hücre membran tahribatına, lizozom ve mitokondri gibi hücre organel membranlarının bozulmasına ve bazı enzim sistemlerinin bozulmasına yol açar ve böylece hücre hasarına neden olur (13).

Membran lipidlerinin ROS'lar ile maruziyeti sonrasında lipid peroksidasyonu oluşur (134). Lipid peroksidasyonu oksidatif stresin işaretidir (1). Lipid peroksidasyonunun en son ürünü olan MDA hücre membranlarından iyon alış-verişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin, enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği ile DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojenik etkisi vardır (133).

Hücreler destrüktif potent oksijen radikallerini önleyerek kendi kendini oksidatif hasardan korur veya hasarı sınırlandırır. Bu koruyucu mekanizma oksijen radikallerini temizleyip detoksifiye eden çeşitli enzim sistemlerini içeren antioksidan defans olarak bilinir ve hücrenin aköz ve membran komponentinde bulunur. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar vardır. Enzimatik antioksidanlar SOD, CAT, GSH-Px'dir (13). En önemli hücre içi antioksidan enzimler sitoplazmada bulunan bakır-çinko süperoksit dismutaz (Cu,Zn-SOD) ve mitokondride bulunan mangan-süperoksit dismutazdır (Mn-SOD). SOD hızlı ve spesifik olarak süperoksit radikallerini H₂O₂ ve oksijene çevirir (135). Hücrelerde çeşitli tipleri olan ve eritrositte de bulunan CAT enzimi H₂O₂'yi su ve moleküler oksijene çevirir (134). GSH-Px enzimi de aynı reaksiyonu gerçekleştirir. Enzimatik olmayan antioksidanlardan en iyi bilinenler alfa- tokoferol ve vitamin E ailesidir. Diğerleri ubikinon, askorbik asit, ürik asit, glutatyon, beta karoten, dimetil silfoksit, serüloplazmindir (13).

Eritrositler oksidatif hasara en duyarlı hücreler arasında bulunmaktadır. Sürekli olarak yüksek oranda oksijene maruz kalmaları, hemoglobinin otooksidasyona açık olması ve bir oksidaz/peroksidaz gibi davranabilmesi eritrositleri oksidatif hasara açık hale getirir. Ayrıca eritrositler hasarlı komponentlerini yeniden sentez ederek onarma yeteneğinden de

yoksundurlar. Dolayısı ile eritrositler 120 günlük yaşam süreleri zarfında antioksidan komponentlere bağımlıdır (109). Bu nedenle çalışmamızda antioksidan enzimlerden olan SOD, GSH-Px, CAT aktivitelerini hemolizatta çalıştık.

Oksidatif stres psoriasis, akne, vitiligo, rozase, foto yaşlanma gibi çok sayıda hastalığın etyolojisinde suçlanmaktadır (113). AA'lı hastaların da serum ve lezyonlu dokularından alınan örneklerde oksidan ve antioksidan düzeylerine bakılarak normal popülasyonla karşılaştırılmakla birlikte bu çalışmaların sonuçları birbirleri ile çelişkilidir.

Çalışmamızda eritrosit GSH-Px aktivitesi AA hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı ($p=0,00$). Nazıroğlu ve ark. da AA'lı hastalarda plazma ve eritrosit GSH-Px aktivitesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığını bildirmişlerdir (14). Ancak Akar ve ark. lezyonlu saçlı deri biyopsi materyalinde GSH-Px aktivitesini AA'lı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış olduğunu ve GSH-Px aktivitesinin hastalığın erken fazında geç fazına kıyasla iki kat artmış olduğunu göstermişlerdir (9). Güngör ve ark. da AA'lı hastalarda eritrosit GSH-Px aktivitesini istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptarken, alopesik dokunun GSH-Px aktivitesi ile normal doku arasında fark olmadığını bildirmişlerdir (113).

Çalışmamızda eritrosit SOD aktivitesi AA hastalarında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük ($p=0,000$) saptandı. Koca ve ark. serumda, Abdel Fattah ve ark. ise eritrositte SOD aktivitesinin çalışmamızla uyumlu olarak AA'lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığını göstermişlerdir (1,136). Ancak Akar ve ark. lezyonlu saçlı deri biyopsi materyalinde SOD aktivitesinin arttığını bulmuşlardır (9). Güngör ve ark. eritrosit ve doku SOD aktivitesini hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olarak saptamışlar ve bu sonucu SOD aktivitesinin oksidatif strese yanıt olarak artması ile açıklamışlardır (113). Çalışmamızda AA'lı hastalardaki azalmış SOD ve GSH-Px aktivitesinden artmış süperoksit radikalleri sorumlu olabilir.

Daha önce AA hastalarında çalışılmamış olan ve enzimatik bir antioksidan olan CAT aktivitesinde ise hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı ($p=0,20$).

Nazıroğlu ve ark. plazma ve eritrositte, Akar ve ark. ise lezyonlu saçlı deriden alınan biyopsi materyalinde TBARS seviyesini AA'lı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olarak bulmuşlardır (9,14). Koca ve ark. serum MDA seviyesini hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır (1).

Benzer olarak Abdel Fattah ve ark. da plazma MDA seviyesini hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır (136). Güngör ve ark. plazma MDA seviyesini hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğunu bildirmiş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık saptamamışlardır (113). Çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak plazma MDA seviyesi AA'lı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,077$). Bu bulgular AA'da lipid peroksidasyonunun dolayısıyla oksidatif stresin arttığına dair bilgileri desteklemektedir.

Bu konudaki çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar farklı örneklerde çalışılmasına, hastalığın süresine, aktivitesine ve laboratuvar tekniklerindeki farklılığa bağlı olabilir.

Abdel Fattah ve ark. hastalık şiddeti ile eritrosit SOD aktivitesi ve serum MDA seviyesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiklerinde tek yama, birden fazla yama olan AA, AT hastalarını karşılaştırmışlar ve hastalık şiddeti arttıkça eritrosit SOD aktivitesinin azaldığını ve serum MDA seviyesinin arttığını saptamışlardır ve gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (136). Çalışmamızda ise SALT skoru ile belirlenen hastalık şiddetine göre hafif ve şiddetli AA hastaları arasında eritrosit CAT, GSH-Px, SOD aktivitesi ve plazma MDA seviyesi açısından fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,144$, $p=0,183$, $p=0,395$, $p=0,192$).

Abdel Fattah ve ark. hastalık süresi ile eritrosit SOD aktivitesi ve plazma MDA seviyesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve hastalık süresi uzun olan hasta grubunda daha düşük SOD aktivitesi, daha yüksek MDA seviyesi saptamışlardır (136). Çalışmamızda ise hastalık süresi ile eritrosit CAT, GSH-Px, SOD aktivitesi ile plazma MDA seviyesi arasında ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,449$, $p=0,750$, $p=0,413$, $p=0,125$).

Çalışmamızda hastalık tekrarı ile eritrosit CAT, GSH-Px, SOD aktivitesi, plazma MDA seviyesi arasında ilişki saptanmamıştır (Sırasıyla $p=0,822$, $p=0,561$, $p=0,447$, $p=0,249$).

Çalışmamızda yama ve yama+ofiyazik paternleri arasında eritrosit CAT, GSH-Px, SOD aktivitesi, plazma MDA seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla $p=0,434$, $p=0,375$, $p=0,146$, $p=0,119$). AT ($n=1$) ve AU ($n=2$)

paternine sahip hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel olarak hesaplama yapılamamıştır.

6.SONUÇLAR

- 1- Hasta grubunun eritrosit GSH-Px ve SOD aktivitesi kontrol grubundan anlamlı oranda düşük bulundu.
- 2- Hasta grubunun plazma MDA seviyesi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamsız oranda yüksek bulundu.
- 3- Hasta grubunun eritrosit CAT aktivitesi kontrol grubu ile aynı bulundu.
- 4- Hastalık şiddeti, paterni, tekrarı, süresi ile plazma MDA seviyesi, eritrosit CAT, GSH-Px ve SOD aktiviteleri arasında ilişki saptanmadı.

7.KAYNAKLAR

1. Koca R, Armutçu F, Altinyazar HC, Güler A. Evaluation of lipid peroxidation, Oxidant/Antioxidant status, and serum nitric oxide levels in alopecia areata. *Med Sci Monit* 2005; 11 (6): CR209-299.
2. Serdaroğlu S,Oğuz O. Saç hastalıkları. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji* 2008; 1318-1324.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Diseases of hair. *Dermatology* 2000; 1100-1134.
4. Sperling LC. Alopecias. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology* 2008; 992-995.
5. Önder M, Özsoy E. Alopesi areata. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat MC. *Pediyatrik Dermatoloji* 2005; 501-506.
6. Özdemir M, Engin B, Baysal İ, Mevlitoğlu İ. Çocukluk çağında başlayan alopesi areatanın klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2007; 17: 15-20.
7. Cordan Yazıcı A, Başterzi A, Tot Acar Ş, Üstünsoy D, İkizoğlu G, Demirseren D, Kanık A. Alopesi areata ve aleksitimi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17(2): 101-106.
8. Aksakal AB, Adışen E. *Dermatoloji Ders Notları* 2007; 212-215.
9. Akar A, Arca E, Erbil H, Akay C, Sayal A, Gür AR. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the scalp of patients with alopecia areata. *Journal of Dermatological Science* 2002; 29: 85-90.
10. 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: 349-355.
11. Miyachi Y. Photoaging from an oxidative standpoint. *J Dermatol Sci* 1995; 9: 79-86.
12. Kannan K, Jain SK. Oxidative stres and apoptosis. *Pathophysiology* 2000; 7: 153-163.
13. Latha B, Babu M. The involvement of free radicals in burn injury: a review. *Burns* 2001; 27: 309-317.
14. Nazıroğlu M, Kokcam İ. Antioxidant and lipid peroxidation status in the blood of patients with alopecia. *Cell Biochemistry and Function* 2000; 18: 169-173.

15. Kundakçı N. The anatomy and histology of hair. *Turkiye Klinikleri J Cosmetol* 1998; 1(3):127-133.
16. James WD, Berger TG, Elston DM. Deri eklerinin hastalıkları. *Andrews' Deri Hastalıkları ve Klinik Dermatoloji* 2008; 740-752.
17. Kemmett D. Diseases of the hair and scalp. *Br Med J* 1988; 296: 552-555.
18. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007; 46:121-131.
19. Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: past perceptions. *Int J Dermatol* 2002; 41: 189-190.
20. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, Mc Elwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update. Part 1. Clinical picture, histopathology and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(2): 177-187.
21. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549-566.
22. Barahmani N, Lopez A, Babu D, Hernandez M, Donley SE, Duvic M. Serum T hepler 1 cytokine levels are greater in patients with alopecia areata regardless of severity or atopy. *Clinical and Experimental Dermatology* 2009; 1-8.
23. Mc Donagh AJG, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clinical and Experimental Dermatology* 2002; 27: 405-409.
24. Lew BL, Shin MK, Sim WY. Acute diffuse and total alopecia: A new subtype of alopecia areata with favorable prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 85-93.
25. Kavak A, Yeşildal N, Parlak AH, Gökdemir G, Aydoğan İ, Anul H, Baykal C. Alopecia areata in Turkey: Demographic and clinical features. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* 2008; 22: 977-981.
26. Lenane P, Pope E, Krafchik B. Congenital alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 (2 Suppl 1): 8-11.
27. Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1555-1559.
28. Duvic M, Nelson A, Andrade M. The genetics of alopecia areata. *Clinics in Dermatology* 2001; 19: 135-139.
29. Colombe BW, Price VH, Khoury EL. HLA class II antigen association help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995; 31: 186-189.
30. Green J, Sinclair RD. Genetics of alopecia areata. *Austral J Dermatol* 2000; 41: 213-8.

31. Rodriguez TA, Fernandes KE, Dresser KL, Duvic M. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62 (3): 525-527.
32. Mc Donagh AJG, Messenger AG. Alopecia areata. *Clinics in Dermatology* 2001; 19: 141-147.
33. Utaş S, Patiroğlu T, Özcan H. Alopesi areatalı hastalarda HLA class I ve class II antijenleri. *Türkderm* 1997; 31: 120-123.
34. Kavak A, Baykal C, Ozarmagan G, Akar U. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2000; 39: 589-592.
35. Tazi-Ahnini R, Cork MJ, Gawkrödger DJ, Birch MP, Wengraf D, McDonagh AJ, Messenger AG. Role of the autoimmune regulator (AIRE) gene in alopecia areata: strong association of a potentially functional AIRE polymorphism with alopecia universalis. *Tissue Antigens* 2002; 60: 489-495.
36. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 581-591.
37. Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 64-69.
38. Friedmann PS. Alopecia areata autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2008; 16(35): 123-125.
39. Kasumagic-Halilovic E. Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2008; 16 (35): 123-125.
40. Tzellos TG, Tahmatzidis DK, Lallas A, Apostolidou K, Goulis D. Pernicious anemia in a patient with type 1 diabetes mellitus and alopecia areata universalis. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2009; 23: 434-437.
41. Redler S, Brockschmidt FF, Forstbauert L, Giehl KA, Herold C, Eigelshoven S, Hanneken S, Weert J, Lutz G, Wolff H, Kruse R, Blaumeiser B, Bohm M, Becker T, Nöthen MM, Betz RC. The TRAF1/C5 locus confers risk for familial and severe alopecia areata. *British Journal of Dermatology* 2009; 1-4.
42. 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: 1055-1060.

43. Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA, et al. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 721-724.
44. Tobin DJ, Hann S, Song M, et al. Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol* 1997; 133: 57-61.
45. Gilhar A, Ullmann Y, Berkutzki T, et al. Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T-lymphocytes to human scalp explants on SCID mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 62-67.
46. Tazi-Ahnini R, Cork MJ, Gawkrödger DJ, Birch MP, Wengraf D, McDonagh AJ, Messenger AG. Role of the autoimmune regulator (AIRE) gene in alopecia areata: strong association of a potentially functional AIRE polymorphism with alopecia universalis. *Tissue Antigens* 2002; 60: 489-495.
47. Mc Elwee, Hoffmann R, Freyschmidt-Paul P, Wenzel E, Kissling S, Sundberg JP, Zöller M. Resistance to alopecia areata in C3H/HeJ mice is associated with increased expression of regulatory cytokines and a failure to recruit CD4+ and CD8+ cells. *The society for Investigative Dermatology* 2002; 119(6):1426-1433.
48. McElwee KJ, Boggess D, Burgett B, et al. Murine cytomegalovirus is not associated with alopecia areata in C3H/HeJ mice [letter]. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 986-987.
49. 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: 11-16.
50. Rodriguez TA, Duvic M. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 137-139.
51. Zhang X, Yu M, Yu W, Weinberg J, Shapiro J, McElwee KJ. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1527-1538.
52. Manolache L, Petrecu-Seceleanu D, Benea V. Alopecia areata and relationship with stressful events in children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* 2009; 23: 107-109.
53. Toyoda M, Makino T, Kagura M, Morohashi M. Expression of neuropeptide degrading enzymes in alopecia areata: an immunohistochemical study. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 46-54.

54. Gandhi V, Baruah MC, Bhattacharaya SN. Nail changes in alopecia areata: incidence and pattern. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69: 114-115.
55. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 240-241.
56. 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. *BMC Dermatol* 2005; 5: 11.
57. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 73-78.
58. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Association between alopecia areata and atopy. *Med Arch* 2008; 62 (2): 82-84.
59. Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, Garcí'a-Herna'ndez MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol* 2003; 42: 434-437.
60. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology* 2010; 56: 24-38.
61. 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: 101-106.
62. Ahmed Z, Banik RL, Paul HK, Jaigirdar QH, Begum F, Chowdhury SA. Histopathological changes in different stages of alopecia areata. *Mymensingh Med J* 2010; 19(1): 100-105.
63. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149: 692-699.
64. 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: 64-67.
65. Ross EK, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 799-806.
66. 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: 162-163.

67. Madani S, Shapiro J. The scalp biopsy: making it more efficient. *Dermatol Surg* 1999; 25: 537-538.
68. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 438-441.
69. Garg S, Messenger AG. Alopecia areata: evidence-based treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 15-18.
70. Chang KH, Rojhirunsakool S, Goldberg LJ. Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections. *J Drugs Dermatol* 2009; 8(10): 909-912.
71. Abdulllah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update. Part 2 Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 191-202.
72. 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: 810-815.
73. Mancuso G, Balducci A, Casadio C, Farina P, Staffa M, Valenti L, et al. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. *Int J Dermatol* 2003; 42: 572-575.
74. 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.
75. Alabdulkareem AS, Abahusseini AA, Okoro A. Severe alopecia areata treated with systemic corticosteroids. *Int J Dermatol* 1998; 37: 622-624.
76. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 287-290.
77. 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: 407-411.
78. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol* 2004; 150: 186-194.
79. Price VH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 730-736.

80. Fiedler-Weiss VC. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 745-748.
81. Aktaş E. Alopesi areata tedavisindeki yenilikler. *T Klin Dermatoloji* 2005; 48: 103-109.
82. Hordinsky MK. Medical treatment of noncicatricial alopecia. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 51-55.
83. Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, Lui H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1063-1068.
84. Zakaria W, Passeron T, Ostovari N, Lacour JP, Ortonne JP. 308-nm excimer laser therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 837-838.
85. Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata. *Dermatol Surg* 2007; 33: 1483-1487.
86. 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: 1032-1035.
87. Fernáandez-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: 585-587.
88. Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and low dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 114-117.
89. 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: 216-220.
90. 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: 332-338.
91. 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: 632-636.

92. Strober BE, Siu K, Alexis AF, Kim G, Washenik K, Sinha A, et al. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1082-1084.
93. 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.
94. Ellis CN, Brown MF, Voorhees JJ. Sulfasalazine for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 541-544.
95. Rashidi T, Mahd AA. Treatment of persistent alopecia areata with sulfasalazine. *International Journal of Dermatology* 2008; 47: 850-852.
96. 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: 705-706.
97. Talpur R, Vu J, Bassett R, Stevens V, Duvic M. Phase I/II randomized bilateral half-head comparison of topical bexarotene 1% gel for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 592-599.
98. 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).
99. Yoo KH, Kim MN, Kim BJ, Kim CW. Treatment of alopecia areata with fractional photothermolysis laser. *Int J Dermatol* 2009 Jul 13 (Epub ahead of print).
100. Baar HM, Vleuten CJ, Kerkhof PC. Dapsone versus topical immunotherapy in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1995; 133: 270-4.
101. Bernardo O, Tang L, Lui H, Shapiro J. Topical nitrogen mustard in the treatment of alopecia areata: A bilateral comparison study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 291-4.
102. Aksakal AB, Akar A, Erbil H, Kurumlu Z. Kriyoterapi alopesi areata tedavisinde ilk seçeneklerden birisi olabilir mi? *T Klin Dermatoloji* 2000; 10: 184-187.
103. Cipriani R, Perini GI, Rampinelli S. Paroxetine in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2001; 40: 600-1.
104. Willemsen R, Vanderlinden J, Deconinck A, Roseeuw D. Hypnotherapeutic management of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 233-7.

105. O'Neill JL, Kalb RE. Ustekinumab in the therapy of chronic plaque psoriasis. *Biologics* 2009; 3: 159-68.
106. Jenkins R. Free radical chemistry: relationship to exercise. *Sports ed.* 1988; 5: 156-170.
107. Budunelli N, Kardeşler L, Işık H, Willis CS, Hawkins SI, Kinane DF, Scott DA. Effects of smoking and gingival inflammation on salivary antioxidant capacity. *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 159-164.
108. Lykkesfeldt J. Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clin Chim Acta* 2007; 380: 50-58.
109. Codandabany U. Erythrocyte lipid peroxidation and antioxidants in cigarette smokers. *Cell Biochem Funct.* 2000; 18: 99-102.
110. Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis *Free Radic Biol Med.* 1996; 20: 707-727.
111. Asami S, Manabe H, Miyake J, Tsurudome Y, Hirano T, Yamguchi R, Toh H, Kasai H Cigarette smoking induces an increase in oxidative damage, 8-hydroxideozgunasine, in a cetral site of the human lung. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1763-1766.
112. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 1999; 32: 595-603.
113. Güngör Ş, Akbay G, Öğüş E, Ekşioğlu M, Yücel D. Changes of lipid peroxidation and antioxidant system in serum and tissue of patients with alopecia areata. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2008; 18:141-145.
114. Fang Y. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrution* 2002; 18: 872-879.
115. Sen C. Antioxidant and redox regulation of cellular signaling: introduction. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33: 368-370.
116. McCord J. The evaluation of free radicals and oxidative stres. *Am J. Med.* 2000; 108: 652-659.
117. Benzie I. Evaluatin of antioxidant defence mechanisms. *Eur. J. Nutr.* 2000; 39: 53-61.
118. Golden T, Hinerfeld DA, Melov S. Oxidative stres and aging beyond correlation. *Aging. Physiol.* 2002; 1: 117-123.
119. Morel D, Hessler JR, Chisolm GM. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *J Lipid. Res.* 1983; 24: 1070-1076.

120. Beevi SS, Rasheed AM, Geetha A. Evaluation of oxidative stress and nitric oxide levels in patients with oral cavity cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34(7): 379-85.
121. Estrebauer H, Wag H, Puhl H. Lipid peroxidation and its role in atherogenesis. *Br. Med. Bull.* 1993; 49: 566-576.
122. Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Ohno H, Sasvari M, Nyakas C, Goto S. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 27: 69-74.
123. Radak Z, Pucso J, Mecseki S, Csont T, Ferdinandy P. Muscle soreness-induced reduction in force generation is accompanied by increased nitric oxide content and DNA damage in human skeletal muscle. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 26: 1059-1063.
124. Kasai H. Chemistry-based studies on oxidative DNA damage: formation, repair, and mutagenesis. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33: 450-456.
125. Wallace S (2002). Biological consequences of free radical-damaged DNA bases. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33: 1-14.
126. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 189-194.
127. Baltacıoğlu E, Akalın FA, Alver A, Balaban F, Ünsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 385-392.
128. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Robert SJL, Shapiro J, Canfield D, Duvic M, King LE, McMichael AJ, Randall VA, Turner ML, Sperling L, Whiting DA, Norris D. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part 2. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(3): 440-447.
129. Beutler E. Assay of biochemical methods. *Red Cell Metabolism* 1984; 72-73, 74-75, 105-106.
130. Sun Y, Oberly LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.
131. Ohkawa H, Ohishi N, Tagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytic Biochem* 1979; 95: 351-358.

132. White WL, Erickson MM, Stevens SC. Chemistry for the clinical laboratory. CV Mosby Comp. St Louis. 1976: 126.
133. Mercan U. Toksikolojide serbet radikallerin önemi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Vet. Fak. Derg. 2004; 15(1-2): 91-96.
134. Ozgoçmen S, Sogut S, Ardiçoğlu O, Fadillioğlu E, Pekkutucu I, Akyol O. Serum nitric oxide, catalase, superoxide dismutase and malondialdehyde status in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2004; 24: 80-83.
135. Ozgoçmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current cencepts in the pathophysiioogy of fibromalgia: the potential role of oxidative stres and nitric oxide. Rheumatol Int 2006; 26: 585-597.
136. Abdel Fattah NSA, Ebrahim AA, El Okda ES. Lipid peroxidation/antioxidant activitiy in patients with alopecia areata. Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology 2010; 1-6.