

## ***Dermatolojide Antioksidan Sistem***

### ***Antioxidant System in Dermatology***

**Şemsettin Karaca, Hüsna Güder**

**Afyon Kocatepe Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye**

#### **Özet**

Sağlıklı vücutta, oksijen radikalleri ile antioksidan savunma mekanizmaları tam bir denge halinde çalışır. Reaktif oksijen türevlerinin aşırı üretimi veya yetersiz tüketimi oksidatif stresle sonuçlanır, bu da lipid peroksidasyonu, DNA mutasyonu ya da kırılması, enzim aktivasyonu ya da inaktivasyonu ve protein oksidasyonuna yol açar. Klinik olarak deride, eritem, ödem, kırışıklık, fotoyaşlanma, inflamasyon, otoimmünreaksiyon, hipersensitivite, keratinizasyon bozuklukları, preneoplastik ve neoplastik lezyonları içeren olumsuz etkiler ortaya çıkar. Reaktif oksijen türevlerinin birçok deri hastalıklarında rol oynamalarına rağmen, biyolojik hedefleri ve patojenik etki mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca, reaktif oksijen türevlerinin etkilerine yönelik terapötik yaklaşımda stratejiler hala yetersizdir. Bu derlemenin amacı, okuyuculara reaktif oksijen türevleri, antioksidanlar ve rol oynadıkları dermatolojik hastalıklar hakkında bilgi vermektir. (*Türk Dermatoloji Dergisi 2009; 3: 32-9*)

**Anahtar kelimeler:** Oksidatif stres, antioksidanlar, deri hastalıkları

**Geliş Tarihi:** 22. 04. 2008

**Kabul Tarihi:** 04. 03. 2009

#### **Abstract**

In healthy body, oxygen species and antioxidant defence mechanisms work in balance. Overproduction or inadequate removal of reactive oxygen species result in oxidative stress, leading to lipid peroxidation, DNA mutation or breakage, activation or inactivation of enzymes, protein oxidation. Clinically, these cause several unfavorable effects included erythema, edema, wrinkles, photoaging, inflammation, autoimmune reactions, hypersensitivity reactions, keratinization disorders, neoplastic or preneoplastic lesions. Although reactive oxygen species play a role in various skin diseases, their biological targets and pathogenic mode of action are still not fully understood. In addition, strategies in the therapeutic management of reactive oxygen species effects in are still lacking. The aim of this review is to give information to readers about reactive oxygen species, antioxidants and skin disorders influenced by reactive oxygen species. (*Turkish Journal of Dermatology 2009; 3: 32-9*)

**Key words:** Oxidative stress, antioxidants, skin disorders

**Received:** 22. 04. 2008

**Accepted:** 04. 03. 2009

#### **Giriş**

Sağlıklı bireylerde normal metabolizma sonucunda oluşan reaktif oksijen türevleri (ROT) vücudun savunma mekanizması olan antioksidan sistemle uzaklaştırılır. Sağlıklı vücutta, oksijen radikalleri ile antioksidan savunma mekanizması tam bir denge halinde çalışır. Bu denge nin radikallerin lehine bozulmasıyla ortaya çıkan duruma ise oksidatif stres denir.

ROT doku anabolizma ve katabolizmasının doğal bir parçasıdır (1). Moleküler oksijen hücre sel metabolizma

sırasında süperoksit anyonuna, hidrojen peroksit, hidroksil radikaline ve sonuçta suya dönüşür. Bu reaksiyonların çoğu enerji üretimiyle ilişkili olarak mitokondride görülür. Oksidatif hasarı en aza indirmek için çeşitli enzimler, düşük molekül ağırlıklı bileşikler ve proteinler bulunmaktadır (1). Ultraviyole (UV) ışınları, atmosferik gazlar, mikroorganizmalar, kirlilik ve ksenobiyotikler ekzojen serbest radikal kaynakları (2), normal hücre sel metabolizma ile oluşan radikaller ise endojen serbest radikal kaynaklarıdır (3). Oksidatif stres varlığında koruyucu kontrol mekanizmalarının yetersizliği sonucu oksidatif hasar görülür. Serbest radikaller, süperoksit anyo-

nu, peroksil radikali ve hidroksil radikali gibi eşleşmemiş elektron içeren atom ya da moleküllerdir. Bu moleküller kısa ömürlüdür ve kimyasal olarak aşırı reaktiflerdir. Moleküler oksijen, tekil oksijen ve hidrojen peroksit, serbest radikal olmamalarına rağmen oksidatif reaksiyonları başlatma ve serbest radikal türevi oluşturma kapasiteleri vardır. Oluşan bu serbest radikaller ve reaktif oksijen molekülleri, ROT olarak adlandırılırlar (1).

Artmış ROT nedeniyle oluşan biyomoleküler hasar, lipid peroksidasyonu, DNA mutasyonu ya da kırılması, enzim aktivasyonu ya da inaktivasyonu, protein oksidasyonu ya da yıkılmasıyla sonuçlanır (4). Bu hasar sıklıkla hidroksinonenal ve malondialdehit gibi reaktif biyomoleküllerin üretimine ikincil oluşur (5). Bu oksidatif hasar sonucunda, deride eritem, ödem, kırışıklık, fotoyaşlanma, inflamasyon, otoimmünreaksiyon, hipersensitivite, keratinizasyon bozuklukları, preneoplastik ve neoplastik lezyonları içeren olumsuz etkiler ortaya çıkar (6). ROT ile indüklenen hücre hasarı önlemek ya da geciktirmek için doğal antioksidan moleküller de bulunmaktadır. Bunlar; betakaroten, askorbat, tokoferoller, ürik asit, glutatyon, koenzim Q10 (ubiquinon, CoQ10) gibi düşük molekül ağırlıklı bileşikler, yüksek molekül ağırlıklı antioksidan enzimleri, metallothionin ve ferritin gibi proteinleri içerirler (7). Düşük molekül ağırlıklı antioksidanlardan betakaroten (A vitamini) ve askorbat (C vitamini) lipid ve lipid olmayan hücre kompartmanlarda oksijenin hasar yapıcı etkilerini azaltır. Sitozolik askorbat, tokorefolün rejenerasyonunda rol aldığından hücre antioksidan sentezinde destekleyicidir. Tokoferolün primer fonksiyonu lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunun önlenmesi ve hücre antioksidan kompartmanlarında oksijenin azaltılmasıdır (8). Ürik asit, oksijen, hidroksil radikali ve diğer hücre antioksidanların çöpçülüğünü yaparak oksidatif hasara karşı korurlar (9). Glutatyon önemli bir su faz antioksidanı ve aynı zamanda antioksidan enzimlerin kofaktörüdür. Oksidize antioksidanların yenilenmesine katkıda bulunur, ayrıca oksijen ve hidroksil radikali çöpçüsü olarak rol oynar (10). Co Q10, tüm dokularda çeşitli seviyelerde bulunur. Enerji transfer molekülü ve deride antioksidan olarak da rol oynar (11). Yüksek molekül ağırlıklı hücre antioksidan enzimler ve proteinler ROT'nin ya da ürünlerinin etkilerini düzenlerler. Bu moleküller, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), tiyoredoksin/tiyoredoksin redüktaz sistem, metallothioninler ve ferritinden oluşur (12). SOD (mitokondriyal manganez SOD ve sitoplazmik bakır-çinko SOD), süperoksit anyonunu hidrojenperokside çevirerek inaktive eder. CAT da hidrojenperoksidi su ve oksijene ayırarak inaktive eder. GPx indirgenmiş glutatyon bulunduğu hidrojen peroksidi suya çevirir. Sonraki reaksiyonda glutatyon oksidize formuna çevrilir, ardından GR tarafından oksidize formdan tekrar glutatyon oluşur (13). Tiyoredoksin/tiyoredoksin redüktaz sistem serbest radikalleri azaltır ve oksidize askorbat resiklusunda fonksiyon görür (4). Tiyoredoksin redüktaz NAD(P)H varlığında oksidize tiyoredoksini indirger. İndirgenmiş tiyoredoksin elektron alıcısı olarak rol oynar ve tiyoredoksin peroksidaz hidrojen peroksidi suya indirger (15). Çinko bağlayıcı protein ailesinde bulunan metallothioninlerin antioksidan özellikleri

vardır. Bunların fonksiyonları serbest radikal ya da geçiş metallerini biriktirmek, çinko homeostazını sağlamak ve glutatyon ile etkileşime girmektir (16). Demir ( $Fe^{+2}$ ) antioksidan enzim fonksiyonunda anahtar rol oynar, hidrojen peroksidin hidroksil radikale dönüşümünde katalizör olarak rol alır (17). Hücre antioksidan seviyeleri fenton reaksiyonu ( $Fe^{+2} + H_2O_2 \Rightarrow Fe^{+3} + OH_- + OH_-$ ) yoluyla aşırı hidroksil radikali oluşumundan kaçınmak için minimum seviyede tutulur. Bu da demir depo proteini ferritin yoluyla sağlanır (18).

### Deri kanseri

Özellikle UV maruziyeti sonrası oluşan oksidatif stresin deri kanserine neden olabileceği iyi bilinmektedir (19). ROT maruziyeti sonrasında hücrelerde DNA hasarı, hücre siklus düzensizliği, DNA tamir ve/veya replikasyon bozukluğu ve gen mutasyonları görülebilir. ROT ile indüklenen DNA hasarı immünsupresif sitokin üretimini ve immünsupresyonun gelişimini de indükleyeceğinden deri kanseri oluşumu hızlanabilir (7). ROT ile indüklenen DNA hasarı büyümeyi düzenleyici genlerde mutasyonlara neden olarak hücre siklus kontrolü ve DNA tamirinin bozukluğuyla anormal apoptoza neden olur. Birçok büyüme inhibitörü ve apoptotik genleri düzenleyen tümör supresör gen p53 bunlardan biridir. ROT p53 geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlara neden olur (20,21). ROT'nin etkisiyle, siklobütül primidin dimerleri ve fotoürünler gibi diğer DNA hasar formları da görülebilir (22,23).

Antioksidanlar kanser indüksiyonunu ve/veya büyümesini azaltabilir (24). ROT ile indüklenen DNA hasarının farmakolojik yolla kontrol edilebileceği gösterilmiştir (24). Örneğin tokoferol ve epigallocatechin gallate (yeşil çay polifenonu) deriyi oksidatif stresten korur. Kemirgenlerde radyasyonla indüklenen deri kanseri başlangıcını geciktirdiği gösterilmiştir (25). Oksidatif stres, genomik ve mitokondriyal DNA'da 8-hidroksi 2-deguanozin oluşumunu indükler (26). In vitro olarak fare keratinositlerinin askorbik asit, trolox (tokoferolün suda çözünür formu) veya selenit ile tedavisi UVB ışınlarıyla indüklenen 8-OH 2-dG miktarını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (27). Birçok tümör promotörünün ROT'yi indüklediği ve ayrıca ROT'nin tümör promotörleri ile benzer biyokimyasal etkileri olduğu bilinmektedir (28).

Deri kanseri gelişimi, ROT ile oluşan immün yanıtın bozulmasına da bağlıdır. UV ışınları sistemik ve kutanöz immün yanıt süpresyonunu da içeren değişik immün sistem değişikliklerine yol açar ve immünolojik olarak kutanöz tümörlere cevapsızlık oluşturur (29). ROT'nin oluşturduğu DNA hasarı, derideki kontakt duyarlanmada azalma, dendritik hücrelerin antijen sunabilme yeteneğindeki bozulma, haptan spesifik supresör T lenfositlerin gelişimiyle doğru orantılıdır (30). Antioksidan ile yapılan çalışmalar, ROT ile indüklenen immünsupresyonun düzeltilebilir olduğunu göstermektedir. Örneğin UV ışınlarını takiben oluşan deri kanseri gelişimine neden olabilecek immünsupresyon tokoferolle azaltılabilir (31). İnsanda yapılan çalışmada, askorbat ile birlikte alınan yüksek doz tokoferolün, radyasyonla indüklenen immünsupresyonu azalttığı gösterilmiştir (32). Glutatyon da lokal ve sistemik immünsupresyona karşı koruyucu etkisiyle UVB ışınlarıyla indüklenen deri kanserini önleyebilir (33).

### Fotosensitif hastalıklar

Polimorf ışık erüpsiyonlu (PMIE) hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum malondialdehit seviyeleri yüksek, glutatyon seviyeleri ise düşük bulunmuştur. Ayrıca SOD aktivitesinde anlamlı azalma, CAT ve glutatyon ilişkili enzimlerin aktivitesinde de anlamlı artış tespit edilmiştir. Hastalara bir hafta oral E vitamini uygulanması sonrasında ise malondialdehit seviyeleri ve SOD dışındaki tüm enzimlerin aktivitelerinde anlamlı azalma tespit edilmiş, glutatyon seviyeleri de normale dönmüştür (42).

Betakaroten absorpsiyon spektrumu 350-550 nm arasındadır ve zayıf absorpsiyon gösterir. Betakarotenin eritropoetik porfirilli hastalarda güneş ışığı toleransının iyileştirilmesindeki etkinliği çalışmalarla gösterilmiştir (34,35). Eritropoetik porfirya tedavisinde kullanımı 1975'de FDA onayı almıştır. Bununla birlikte betakaroten porfirianın diğer tiplerinde fotosensitivite kontrolünde yardımcı değildir (36). Betakarotenin UVB ile oluşan minimal eritem dozunu (MED) artırdığı bildirilmiştir. Deneysel çalışmalarda betakarotenin psoralen sensitize ratlarda anlamlı fotoprotektif etkileri gösterilmiştir (37). Bununla birlikte 23 gönüllünün katıldığı başka bir çalışmada UVA, UVB ve PUVA ile indüklenen eriteme karşı karotenoidlerin anlamlı fotoprotektif etkileri olmadığı ve UVB ile indüklenen DNA hasarını azaltmadıkları gösterilmiştir (38). PMIE'li 50 hastada kantaksantin ile kombine betakarotenin tedavi edici etkileri olduğu rapor edilmiştir (39). Kontrollü başka çalışmalarda ise PMIE tedavisinde betakarotenin terapötik etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir (40,41).

Topikal olarak uygulanan çinko iyonları deriye geçer, dermis ve kanda tespit edilebilir. Topikal olarak uygulanan çinko sülfat metallothionein mRNA ekspresyonunu indükler. Fare derisinde %1 ZnCl topikal uygulanmasının UVA ve UVB ile indüklenen güneş yanığı hücreleri oluşumuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (43). Fare UV immünsüpresyon modelinde oral çinko uygulanması UVB ışınlanması sonrası kontakt duyarlanma ve immünsüpresyonu azalttığı gösterilmiştir (44).

Vitamin C ve E'nin oral kombinasyonu UV'ye bağlı eriteme karşı koruma sağlarken bu vitaminler tek başlarına etkisizlerdir (45). Yüzde 15 L-askorbik asid ve %1 alfa tokoferol içeren bir formülasyonun fotohasara karşı dört kat koruma sağladığı gösterilmiştir (46).

### Deri yaşlanması

Deride kronolojik ve fotoyaşlanma birlikte görülür ve bu yaşlanma sürecinde oksidatif stres önemli rol oynar. Altmışyüz yaşlarındaki kişilere tokoferol ve askorbat gibi düşük molekül ağırlıklı antioksidanların verilmesi lipid oksidasyon ürünlerinde anlamlı azalmaya yol açmıştır (47,48). Hayvan çalışmalarında tokoferolün in vitro olarak insan keratinositlerinde Co Q10 uygulanmasının oksidatif stresin göstergesi olan fosfotirozin kinaz seviyelerini anlamlı bir şekilde azalttığı, glutatyon seviyesini ise artırdığı gösterilmiştir (49). Ayrıca Co Q10'un, keratinositleri UV ışınlarıyla indüklenen oksidatif DNA hasarından koruduğu da gösterilmiştir (50). İnsan fibroblastlarında Co Q10'un glukozaminoglikan seviyelerinde anlamlı artış sağlanmıştır (11). E vitamini ve Co Q10'un UVA ile indüklenen kollajenaz mRNA ekspresyonunu anlamlı olarak azalttığı ve kollajenaz ekspresyonundaki süpresyonun 6 hafta kadar uzun bir süre devam ettiği gös-

terilmiştir (51). Ayrıca veriler Co Q10'un deriye topikal uygulandığında penetre olabildiğini göstermektedir (11). Co Q10 uygulamasının, yaşlılarda uzamış olan epidermis turn over süresini azalttığı gösterilmiştir (52).

Kılsız fare derisine uygulanan %5 lik tokoferolün deri kırışıklığı şiddetinde anlamlı azalma yaptığı bildirilmiştir (53). Yine kılsız farelerde topikal alfa tokoferolün kırışıklık başlangıcını geciktirdiği ve sayısını azaltabildiği gösterilmiştir. Ayrıca kılsız fare derisinde topikal alfa tokoferolün UVB ile indüklenen eriteme ve ödemi gerilettiği de rapor edilmiştir (54).

Genistein ve N asetil sisten (NAC) ile yapılan çalışmalar, bu moleküllerin insan derisinde UV sinyal kaskatında kırılmaya yol açarak, tirozinkinaz inhibisyonu ve/veya antioksidan aktivite yoluyla fotoyaşlanmayı önleyebileceğini göstermiştir (55).

### Psoriasis

Reaktif oksijen türevleri psoriasis başlangıcı ya da kronikleşmesinde rol oynayan faktörlerden biri olabilir. Psoriasis artmış keratinosit proliferasyonu, anormal keratinosit diferansiyasyonu, dermal vaskülaritede değişiklikler, hücresel antioksidan aktivitede artış, dermal/epidermal T hücreleri, monosit/makrofajlar ve polimorfonükleer lökositlerin varlığıyla karakterizedir (56). Keratinositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerce oluşturulan ROT'nin nötrofiller üzerine kemotaktik etkileri olduğu gösterilmiştir (57). Psoriatik lezyonlarda nötrofil birikimi fagositik reaksiyon sırasında aşırı süperoksit yapımına sebep olur (58). Aşırı ROT üretimi membranlarda lipid peroksidasyonunu başlatarak hücre ölümüne ve fosfolipaz A2'yi aktive ederek araşidonik asit mediatörlerinin salınımına neden olur. Lipid peroksidasyonunun sonucu olarak adenil siklaz deaktive ve guanil siklaz aktive olur. cAMP/cGMP oranı azalır ki bu da psoriasisdeki epidermal hiperproliferasiyondan sorumludur (59). Psoriatik hastalarda SOD aktivitesi ile ilgili farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Genel kanı psoriasisde düşük SOD aktivitesinin antioksidan sistemdeki yetersizliği gösterdiği yönündedir (60). Ayrıca psoriatik hastaların eritrositlerinde CAT aktivitesinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu yükselmeye antioksidan sistemdeki yetersizliğin neden olduğu şeklinde yorumlanmıştır (60). Serum malondialdehit seviyelerinin de psoriasis ciddiyeti ile orantılı olarak yükselmiş olduğu ve tedavi sonrası ise normal seviyelere gerilediği gösterilmiştir (61,62).

Psoriatik hastalarda azalmış plazma betakaroten ve alfa tokoferol seviyesi, artmış malondialdehit seviyesi, eritrositlerde azalmış CAT ve GPx aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Yüksek malondialdehit seviyeleri, eritrosit membranlarında peroksidatif olaylardaki artışı gösterir. Polimorfonükleer lökositlerde respiratuar patlama sırasındaki süperoksit ve hidrojen peroksid salınımı derideki reaktif oksijen türevi seviyelerini artırır (63).

Moleküler seviyede, proteinkinaz (PK) C ve A fonksiyonları arasındaki çapraz ilişki polimorfonükleer lökositlerdeki respiratuar patlama ve ROT üretiminin azaltılmasında rol alır (64). In vitro olarak süperoksit ve hidrojen peroksid maruziyetini takiben dermal fibroblastlar PK A aktivitesinde azalma gösterirler (65). In vivo olarak psoriatik fibroblastlarda PK A aktivitesi azalmıştır (66). Bu da ROT'nin fibroblast PK A aktivitesi ve cAMP bağlanmasını değiştirdiğini destekler. PK A aktivitesinin azalması önemlidir çünkü hücre içi cAMP yükselmesinin hücre büyümesi ve bölünmesi üzerine inhibitory etkileri vardır (67). ROT psoriasis gelişimindeki önemli

olaylardan olan defektif stratum korneum oluşumunda rol oynayan hücre proliferasyonunu ve indiferansiye keratinosit oluşumunu uyarır (68). Psoriazisteki anormal keratinosit artışı kısmi olarak PMNL'deki yükselmiş  $O_2^-$  oluşumuna bağlı olabilir. Psoriazisteki patojenik rollerine rağmen ROT'nin terapötik olarak da yararlı etkileri olabileceği görünmektedir. Psoriaziste yaygın olarak kullanılan Ditranel (antralin) maruziyeti sonrası oksidatif stres oluşması indirekt olarak ROT'nin terapötik etkileri olabileceğini göstermektedir (69). Antralin uygulanan sahada oluşan oksidatif stres, GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör), IL 6 (interlökin), IL 8 ve TNF (tümör nekroze edici faktör) alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin yapımındaki artışla doğru orantılıdır (70). Antralin, insan monosit  $O_2^-$  oluşumunun potent inhibitörüdür (71). Bu da psoriazis etiolojisinde rol alan respiratuvar patlamayı azaltabileceğinin göstergesi de olabilir (7).

Tokoferol içeren antioksidanların özgün olmayan ROT toksisitesini iyileştirdiği ve psoriazis tedavisinde psoralen uygulanmasını takiben görülen eritem ve hiperpigmentasyonu selektif olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (72). SOD ve tokoferol, antralinle indüklenen ROT etkisini terapötik etkinlikte azalma olmaksızın azaltır (73).

### Vitiligo

Vitiligo patogeneziindeki major hipotezlerden biri de oksidatif hasardır. Oksidatif hasar hipotezi, melanin biyosentezi sırasında oluşan bazı toksik metabolitlerin oluşumu gerçeğine dayanmaktadır (74). Tüm bu değişikliklerin sonucunda oluşan hidrojen peroksit, CAT aktivitesinde inhibisyona yol açarak melanosit destrüksiyonuna neden olur (75). Bu bulgular vitiligo bireylerin melanositlerinde antioksidan sistemde bozulmuş olduğunu, aktif vitiligoda, serbest radikallerin, oluşan melanosit dejenerasyonundan sorumlu olabileceğini göstermektedir. Bu hastaların kanlarında, azalmış CAT aktivitesi ve artmış epidermal radikal seviyesi, oksidatif stres ile ilişkilidir (76). SOD aktivitesindeki artış konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir (77-79). Son çalışmalar CAT geni ile vitiligo arasında ilişki olabileceğini desteklemektedir (80). Yıldırım ve ark. (81), vitiligolu hastalarda yüksek serum malondialdehit seviyeleri olduğunu bildirirken Picardo ve ark. (79), vitiligolu hastaların plazma malondialdehit seviyelerinde anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Vitiligolu hastalarda plazma E ve A vitamini seviyelerinde ise anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. On sekiz stabil, 18 aktif vitiligolu ve 40 kontrol hastasında serum malondialdehid, selenyum, E vitamini, A vitamini düzeyleri ve eritrosit GPx, SOD ve CAT aktiviteleri bakılmış, aktif vitiligolu hastalarda serum malondialdehid ve selenyum seviyelerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Aktif vitiligolu grupta eritrosit SOD aktivitesinin anlamlı olarak yüksek olduğu ve eritrosit GPx aktivitesinin de anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (82).

Vitiligolu hasta melanositlerinin yüksek doz UVB ışınlarına ya da kimyasal prooksidan ajanlara aşırı hassas olduğu bilinmektedir. Vitiligolu hastaların normal derisinden alınan melanosit kültürlerinde düşük Co Q10 seviyeleri ve CAT aktivitesi tespit edilmiş, antioksidan sistemde dengesizlik olduğu ileri sürülmüştür. GPx aktivitesinin vitiligolu hastaların kanlarında düşük olduğu bulunmuştur. UVB ile aktive edilen psödokatalazla hidrojen peroksidin uzaklaştırılması vitiligoda repigmentasyonu indükler. Vitiligoda lezyon aktif

sınırından alınan vitiligo melanositlerinin kültüründe anormal hücre morfoloji ve tirozin ilişkili protein 1 tespit edilmiştir (83). Tirozin ilişkili protein 1 ekspresyonunda değişiklik vitiligo melanositlerinde hidrojen peroksitin anormal birikimiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (84).

PUVA tedavisi alan vitiligolu hastalarda E vitamini desteğinin deri lipid peroksidasyonu ve klinik iyileşme üzerine etkileri araştırılmış; PUVA tedavisi ile birlikte E vitamininin alan vitiligolu hastalarda sadece PUVA tedavisi alanlara göre klinik iyileşme açısından anlamlı farklılık bulunmazken, E vitamini alan grupta lipid peroksid seviyelerinin düştüğü tespit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanılarak E vitamini, PUVA tedavisi sonucu oluşan oksidatif stresi önleyebilirken klinik iyileşmeyi etkilemediği sonucuna varılmıştır (85).

Son zamanlarda Cucumis melo (kavun ekstresi) içeren SOD ve CAT formülasyonu vitiligo tedavisinde günde iki defa kullanılmaktadır. Günde en az 30 dakika güneş maruziyeti ile birlikte uygulandığında vakaların çoğunda repigmentasyonun 1-3 ay içinde başladığı bildirilmiştir. Bu formülasyonun deriden hidrojen peroksid uzaklaştırılmasını etkili bir şekilde katalizlediği bildirilmiştir (86). Fasiyal lezyonu da olan vitiligolu 6 hastanın ellerine 4 ay süreyle en az 30 dakika güneşe tutarak günde 2 kez uygulanmış fakat anlamlı repigmentasyon gözlenmediği de bildirilmiştir (87,88).

### Atopik dermatit

Atopik dermatit, deride inflamasyon, lenfosit, monosit ve eozinofillerin yoğun infiltrasyonu ile karakterizedir. Yetmiş beş atopik dermatitli hastanın deri biyopsilerinde oksidatif protein hasarını gösteren karbonillenmiş molekül konsantrasyonunun yükselmiş olduğu ve bu değişikliğin direkt olarak hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (77). Ayrıca, SOD aktivitesinin de yükselmiş olduğu tespit edilmiştir (82). Atopik dermatitli hastalarda üriner 8 hidroksi 2 deoksiguanozin ekskresyonu ile ölçülen artmış oksidatif stres atopik dermatit patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (84). Glutasyon prekürsörü olan N asetil L sisteinin T helper 2 hücrelerden IL 4, IL 5 ve IFN (interferon) gama salınımını azalttığı gösterilmiştir (89). Atopik dermatitte, antioksidanlar redoks sensitif transkripsiyon faktörleriyle ilişkiye geçebilirler. Antioksidanların transkripsiyonel ya da posttranskripsiyonel olarak aktive protein-1'i aktive ya da inhibe edebilecekleri gösterilmiştir (84).

Atopik dermatitli 96 hastada yapılan plasebo kontrollü çalışmada, hastalara 8 ay plasebo ya da E vitamini (400 IU) tedavisi verilmiş, E vitamini ile tedavi edilen grupta atopik dermatit kliniğinde gerileme ya da remisyon ve serum Ig E seviyelerinde %62 azalma sağlanmıştır (90).

### Akne vulgaris

Aknede sebum kompozisyonu değişir ve nötrofillerden üretilen ROT, follikül duvarında irritasyon ve destrüksiyon yaparak aknede inflamasyona neden olur. Komedonlarda linoleik asit azalmış, palmitik asit artmıştır. Linoleik asidin ROT'nin süperoksid, hidroksil radikali ve hidrojen peroksid gibi birçok tipi üzerine inhibitör etkileri bulunmaktadır. Palmitik asit ise sadece hidrojen peroksid oluşumunu azaltmaktadır. Deri yüzeysel lipidleri arasından skualenin, tekil oksijeni söndürücü fonksiyonu bulunur ve deri yüzeyini lipid peroksidasyonundan korur. Skualenin oksidasyonu ile oluşan skualen peroksit, komedojeniktir. İnsan sebumunda sku-



alen seviyesi ile alfa tokoferol seviyesi arasında korelasyon olduğu kabul edilmektedir (91). Birçok deneysel çalışmada akne tedavisinde kullanılan doksisiklin ve minosiklin gibi antibiyotiklerin nötrofil kaynaklı ROT'yi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Diğer taraftan akne de topikal olarak kullanılan benzoil peroksit, oksidatif stres aracılı inflamatuvar reaksiyonları indükler (84). Antioksidanların oral ya da topikal uygulanması terapötik ajanların potansiyel istenmeyen etkilerinin azaltılması ve etkinliğin iyileştirilmesine katkıda bulunabilir.

### İrritan Kontakt Dermatit

İrritan kontakt dermatit kimyasal ajanlara maruziyete cevap olarak gelişen nonimmünolojik, lokal, inflamatuvar deri reaksiyonudur. Hidroperoksitler, metal tuzları ve primer aminler gibi bazı deri iritanları serbest radikal ve ROT oluşturabilirler. İrritan kontakt dermatit patofizyolojisinde keratinositler IL 1 alfa ve TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokin salınımıyla merkezi rol oynarlar. Deri irritasyonu ayrıca keratinositlerden nitrik oksit (NO) yapımı ile de indüklenir (84). Deriye alfa hidroksi asit gibi antioksidan özellikte maddelerin uygulanması stratum korneum bariyer fonksiyonunu güçlendirir ve deri irritasyonundan korur (92). Bazı iritan ajanlar tiyoredoksin redüktazı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek tiyoredoksin birikimi sonucu inflamatuvar cevabın alevlenmesine neden olur. Pozitif yama testi sahasında epidermisdeki bazal ve suprabazal tabakalarda tiol grubundan zengin protein ve metalloproteinler aşırı eksprese edilmektedir. Bunlar antioksidan olarak deride sitoprotektif etkiler ortaya çıkarırlar. İnflamatuvar reaksiyonun erken safhalarında ROT, nükleer faktör-κB yi aktive eder. Nikel, krom ve antralin gibi kimyasal iritanlar nükleer faktör-κB aktivasyonunu indüklerler ve insan endotelial hücreleri ve keratinositlerde adezyon molekül ekspresyonunu ve IL 1 , IL 6 ve TNF alfa yapımını tetiklerler. Nükleer faktör-κB aktivasyonu kontakt hipersensitivite ve antioksidanlarla ilişkilidir. Antioksidan tedavinin nükleer faktör-κB inhibisyonu yoluyla potansiyel immünprotektif etkileri olacağı ileri sürülmektedir (84).

### Behçet Hastalığı

Behçet hastalığında inflamatuvar cevap sırasında aktive nötrofillerden üretilen ROT'nin rolü üzerinde durulmaktadır (93-95). Behçet hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında eritrosit ve plazma malondialdehit seviyelerinin yüksek olduğu, tedaviyle düşme gösterdiği izlenmiştir. Ayrıca plazma ve eritrosit glutatyon seviyelerinde azalma, plazma A, E vitamini ve betakaroten konsantrasyonlarında azalma tespit edilmiştir. E vitamini desteğinin lipid profili ve akut faz reaktanları üzerine koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (96). Bu bulgular Behçet hastalarında reaktif oksijen türevi üretimi ve antioksidan savunma sistemi arasında dengesizlik olduğunu desteklemektedir.

Behçet hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bazal eritrosit malondialdehit seviyeleri yüksektir. In vitro olarak hasta grubundan elde edilen örneklerde ginkgo biloba ekstresi bulunmayan ortamda hidrojen peroksit ile indüklenen malondialdehit üretimi anlamlı olarak artmış, hasta ve kontrol grubundan elde edilen örneklerde ginkgo biloba ekstresi bulunan ortamda malondialdehid seviyelerinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Bu veriler Behçet

hastalarından elde edilen eritrositlerde oksidatif hasar olduğunu göstermekte ve ginkgo biloba ekstresinin tedaviye yardımcı olarak kullanılabileceğini desteklemektedir (97).

### Esansiyel hiperhidroz

Reaktif oksijen ürünleri direkt olarak santral ve periferik sempatik sinir sistemini aktive edebilme potansiyeline sahiptir. Yaptığımız çalışmalar sonucunda, esansiyel hiperhidrozlu hastalarda, eritrosit SOD aktivitesi ve plazma malondialdehit seviyesinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu ve CAT, GPx aktivitelerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Buna ek olarak, plazma ve eritrositlerdeki NO seviyelerinde de kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yükseklik olduğu tespit edildi. Sonuç olarak; ROT'nin yapımındaki artış ve antioksidan kapasitedeki yetersizliğine ek olarak bir oksijen radikali, vazodilatör ve nörotransmitter olan NO'nun esansiyel hiperhidroz patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (104,105).

### Diğerleri

Küçük çalışma grupları ve vaka raporlarında oral E vitamini desteğinin, sarı tırnak sendromu, vibrasyon hastalığı, epidermolizis bülloza, kladikasyon, kutanöz ülser, kollajen sentezi ve yara iyileşmesinde kullanılması önerilmektedir (98). Skar oluşumunun önlenmesinde E vitamini topikal kullanımını öneren vaka raporları bulunmakla birlikte kontrollü çalışmalarla topikal E vitamini skar oluşumunun önlenmesinde başarısız olduğu gösterilmiştir (99,100). Diyabetik fare modelinde topikal E vitamini yara iyileşmesinde iyileşme sağladığı rapor edilmiştir (101,102). Topikal E ve C vitaminlerinin uygulamasının melasma ve pigmente kontakt dermatit lezyonlarında anlamlı derecede iyileşme sağladığı bildirilmiştir (103).

### Sonuç

Yaşlanma ve ölümden sorumlu olduğunu bildiğimiz oksijen yaşam için esastır. Normal metabolizma sırasında ROT ve antioksidanlar arasında bulunan denge güneş ışınları, ilaçlar, yiyecek katkı maddeleri, kozmetikler, kirletici kimyasalları içeren birçok çevresel prooksidan tarafından ROT yönüne kaydırılabilmektedir. Günümüzde bu prooksidanlarla karşılaşma oranı giderek artış göstermektedir. ROT genetik değişiklikler ile anormal hücre fonksiyonuna yol açarak ve immünsüpresyon yaparak deri hastalıklarının gelişiminde rol oynar. Antioksidanlar ise oksidatif stresin oluşturduğu hasara karşı koruyucudurlar. Bununla birlikte ROT'nin etkileri konusunda birçok soru bulunmaktadır. Deri hastalıklarında ROT'nin nasıl rol oynadığı ve antioksidanların terapötik stratejilerde nasıl kullanılabilecekleri konusunda bildiklerimizin artırılması için araştırılmalara devam edilmesi gerekmektedir.

### Kaynaklar

1. Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. J Am Acad Dermatol 2003;48:1-19.
2. Halliwell B, Cross CE. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. Environ Health Perspect 1994;102 (Suppl 10): 5-12.

3. Powers SK, Hamilton K. Antioxidants and exercise. *Clin Sports Med* 1999; 18: 525-36.
4. Miyachi Y. Biochemistry of the physiopathologic and clinical aspects of free radicals in skin diseases. *Nippon Rinsho* 1988; 46: 2252-6.
5. Parola M, Bellomo G, Robino G, et al. 4-Hydroxynonenal as a biological signal: molecular basis and pathophysiological implications. *Antioxid Redox Signal* 1999;1: 255-284.
6. Nachbar F and Korting HC. The role of vitamin E in normal and damaged skin. *J Mol Med* 1995; 73: 7-17.
7. Trouba KJ, Hamadeh HK, Amin RP, et al. Oxidative Stress and Its Role in Skin Disease. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4(4): 665-73.
8. Burton G and Ingold K. Mechanisms of Antioxidant Action: Preventive and Chain-Breaking Antioxidants. Boca Raton, FL: CRC Press, 1989, pp. 29-43.
9. Becker BF, Reinholz N, Leipert B, et al. Role of uric acid as an endogenous radical scavenger and antioxidant. *Chest* 1991; 100 (3 Suppl): 176S-181S.
10. Rice-Evans CA, Burdon RH. Free Radical Damage and its Control. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1994, pp. 113-4.
11. Hoppe U, Bergemanna J, Diembecka W, et al. Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *BioFactors* 1999; 9: 371-8.
12. Tyrrell RM. The molecular and cellular pathology of solar ultraviolet radiation. *Mol Aspects Med* 1994;15:1-77.
13. Fuchs J. Oxidative Injury in Dermatopathology. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1992, pp. 48-57.
14. Arner ES, Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem* 2000; 267: 6102-9.
15. Schallreuter KU, Wood JM. Thioredoxin reductase—its role in epidermal redox status. *J Photochem Photobiol B* 2001; 64: 179-84.
16. Sato M, Bremner I. Oxygen free radicals and metallothionein. *Free Radic Biol Med* 1993; 14: 325-37.
17. Liochev SI, Fridovich I. The role of O<sub>2</sub> in the production of HO: in vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med* 1994; 16: 29-33.
18. Tsuji Y, Ayaki H, Whitman SP, et al. Coordinate transcriptional and translational regulation of ferritin in response to oxidative stress. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 5818-27.
19. Kensler TW, Trush MA. Role of oxygen radicals in tumor promotion. *Environ Mutagen* 1984; 6: 593-616.
20. Renzing J, Hansen S, Lane DP. Oxidative stress is involved in the UV activation of p53. *J Cell Sci* 1996; 109: 1105-12.
21. Maxwell SA, Roth JA. Posttranslational regulation of p53 tumor suppressor protein function. *Crit Rev Oncog* 1994; 5: 23-57.
22. Ueda M, Matsunaga T, Bito T, et al. Higher cyclobutane pyrimidine dimer and (6-4) photoproduct yields in epidermis of normal humans with increased sensitivity to ultraviolet B radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996;12: 22-6.
23. Muramatsu T, Kobayashi N, Tada H, et al. Induction and repair of UVB induced cyclobutane pyrimidine dimers and (6-4) photoproducts in organ-cultured normal human skin. *Arch Dermatol Res* 1992;284: 232-7.
24. Slaga TJ. Inhibition of the induction of cancer by antioxidants. *Adv Exp Med Biol* 1995;369:167-74.
25. Ichihashi M, Ahmed NU, Budiyo A, et al. Preventive effect of antioxidant on ultraviolet-induced skin cancer in mice. *J Dermatol Sci* 2000;23 (Suppl 1):S45-S50.
26. David R. Bickers, Athar M. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Skin Disease. *Journal of Investigative Dermatology* 2006;126:2565-75.
27. Stewart MS, Cameron GS, Pence BC. Antioxidant nutrients protect against UVB-induced oxidative damage to DNA of mouse keratinocytes in culture. *J Invest Dermatol* 1996;106:1086-9.
28. Nakamura Y, Colburn NH, Gindhart TD. Role of reactive oxygen in tumor promotion: implication of superoxide anion in promotion of neoplastic transformation in JB-6 cells by TPA. *Carcinogenesis* 1985;6:229-3
29. Kripke ML, Fisher MS. Immunologic parameters of ultraviolet carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1976;57:211-5.
30. Vink AA, Strickland FM, Bucana C, et al. Localization of DNA damage and its role in altered antigen-presenting cell function in ultraviolet-irradiated mice. *J Exp Med* 1996;183:1491-500.
31. Steenvoorden DP, Beijersbergen van Henegouwen G. Protection against UV-induced systemic immunosuppression in mice by a single topical application of the antioxidant vitamins C and E. *Int J Radiat Biol* 1999;75:747-55.
32. Fuchs J and Packer L. Antioxidant protection from solar-simulated radiation-induced suppression of contact hypersensitivity to the recall antigen nickel sulfate in human skin. *Free Radic Biol Med* 1999;27:422-7.
33. Steenvoorden DP, Beijersbergen van Henegouwen G. Glutathione ethylester protects against local and systemic suppression of contact hypersensitivity induced by ultraviolet B radiation in mice. *Radiat Res* 1998;150:292-7.
34. Mathews-Roth MM, Pathak MA, Fitzpatrick TB et al. Beta-carotene as a protective agent in erythropoietic protoporphyria. *New Eng J Med* 1970;282:1231-4.
35. Mathews-Roth MM, Pathak MA, Fitzpatrick TB et al. b-carotene as an oral photoprotective agent in erythropoietic protoporphyria. *JAMA* 1974;228:1004-8.
36. Hindmarsh JT. The porphyrias: recent advances. *Clin Chem* 1986; 32: 1255-63.
37. Giles A, Wamer W, Kornhauser A. In vivo protective effect of B-carotene against psoralen phototoxicity. *Photochem Photobiol* 1985;41:661-6.
38. Wolf C, Steiner A, Honigsmann H. Do oral carotenoids protect human skin against ultraviolet erythema, psoralen phototoxicity, and ultraviolet-induced DNA damage? *J Invest Dermatol* 1988;90:55-7.
39. Suhonen R, Plosila M. The effect of beta-carotene in combination with canthaxin, Ro 8-8427 (PhenoroR), in treatment of polymorphous light eruptions. *Dermatologica* 1981;163:172-6.
40. Corbett MF, Hawk JL, Herxheimer A, et al. Controlled therapeutic trials in polymorphous light eruption. *Br J Dermatol* 1982;107:571-81.
41. Jansen CT. Oral carotenoid treatment in polymorphous light eruption. A crossover comparison with oxychloroquine and placebo. *Photodermatology* 1985;2:166-9.
42. Ahmed RS, Suke SG, Seth V, et al. Impact of oral vitamin E supplementation on oxidative stress & lipid peroxidation in patients with polymorphous light eruption. *Indian J Med Res* 2006;123(6):781-7.

43. Record IR, Jannes M, Dreosti IE. Protection by zinc against UVA and UVB-induced cellular and genomic damage in vivo and in vitro. *Biol Trace Elem Res* 1996;53:19-25.
44. Reeve VE, Nishimura N, Bosnic M, et al. Dietary zinc, photoimmunosuppression and metallothionein (MT). In: Klaassen C, editor. *Metallothionein IV*. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag; 1999. p. 445-9.
45. Fuchs J, Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by D- $\alpha$ -tocopherol and L-ascorbic acid: a clinical study using solar simulated radiation. *Free Radic Biol Med* 1998;25:1006-12.
46. Lin J, Selim A, Shea C, et al. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and E. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(6):866-74.
47. Wartanowicz M, Panczenko-Kresowska B, Ziemiński S, et al. The effect of  $\alpha$ -tocopherol and ascorbic acid on the serum lipid peroxide level in elderly people. *Ann Nutr Metab* 1984;28:186-91.
48. Tolonen M, Sarna S, Halme M, et al. Anti-oxidant supplementation decreases TBA reactants in serum of elderly. *Biol Trace Elem Res* 1988;17:221-8.
49. Tada-Oikawa S, Oikawa S, Kawanishi S. Role of ultraviolet A-induced oxidative DNA damage in apoptosis via loss of mitochondrial membrane potential and caspase-3 activation. *Biochemical Biophysical Research Communications* 1998;247(3):693-6.
50. Lehmann J, Pollet D, Peker S, et al. Kinetics of DNA strand breaks and protection by antioxidants in UVA- or UVB-irradiated HaCaT keratinocytes using the single cell gel electrophoresis assay. *Mutation Research* 1998;407:97-108.
51. Scharffetter K, Wlaschek M, Hogg A, et al. UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts in vitro and in vivo. *Archives of Dermatological Research* 1991;283(8):506-11.
52. Hara M, Kikuchi K, Watanabe M, et al. Senile xerosis: functional, morphological, and biochemical studies. *Journal of Geriatric Dermatology* 1993;1:112-20.
53. Bisset DL, Hillebrand GG, Hannon DP. The hairless mouse as a model of skin photoaging: its use to evaluate photoprotective materials. *Photodermatology* 1989;6:228-33.
54. Trevithick JR, Xiong H, Lee S. Topical tocopherol acetate reduces post-UVB, sunburn-associated erythema, edema, and skin sensitivity in hairless mice. *Arch Biochem Biophys* 1992;296:575-82.
55. Kang S, Chung JH, Lee JH, et al. Topical N-Acetyl Cysteine and Genistein Prevent Ultraviolet-Light-Induced Signaling That Leads to Photoaging in Human Skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2003;120:835-41.
56. Das UN, Vijaykumar K, Madhavi N, et al. Psoriasis: current concepts and new approaches to therapy. *Med Hypotheses* 1992;38:56-62.
57. Raynaud F, Brion DE, Gerbaud P. Oxidative modulation of cyclic AMP-dependent protein kinase in human fibroblasts: Possible role in psoriasis. *Free Radic Biol Med* 1997;22:623-32.
58. Turner CP, Toye AM, Jones OTG. Keratinocyte superoxide generation. *Free Radic Biol Med* 1998; 24:401-7.
59. Popov I, Lewin G. A deficient function of the antioxidative system of the organism as an etiopathogenetic factor in psoriasis. *Med Hypotheses* 1991;35:229-36.
60. Yildirim M, Inaloz HS, Baysal V, et al. The role of oxidants and antioxidants in psoriasis. *J EADV* 2003;17:34-6.
61. Polkanov VS, Bochkarev IM, Shmeleva LT, et al. Lipid peroxidation and the blood antioxidant activity in psoriasis. *Vestn Dermatol Venereol* 1987;7:42-6.
62. Ivanova IP, Mareeva TE. Disorders of lipid peroxidation and of lysosomal hydrolase activity and their correction in psoriasis patients. *Vestn Dermatol Venereol* 1987;4:26-31.
63. Miyachi Y, Niwa Y. Effects of psoriatic sera on the generation of oxygen intermediates by normal polymorphonuclear leucocytes. *Arch Dermatol Res* 1983;275:23-6.
64. Savitha G, Salimath BP. Cross-talk between protein kinase C and protein kinase A down-regulates the respiratory burst in polymorphonuclear leukocytes. *Cell Signal* 1993;5:107-17.
65. Raynaud F, Evain-Brion D, Gerbaud P, et al. Oxidative modulation of cyclic AMP-dependent protein kinase in human fibroblasts: possible role in psoriasis. *Free Radic Biol Med* 1997;22:623-32.
66. Brion DE, Raynaud F, Plet A, et al. Deficiency of cyclic AMP-dependent protein kinases in human psoriasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:5272-6.
67. Pastan IH, Johnson GS, Anderson WB. Role of cyclic nucleotides in growth control. *Annu Rev Biochem* 1975;44:491-522.
68. Shilov VN, Sergienko VI. Oxidative stress in keratinocytes as an etiopathogenetic factor of psoriasis. *Bull Exp Biol Med* 2000;129:364-9.
69. Mader K, Bacic G, Swartz HM. In vivo detection of anthralin-derived free radicals in the skin of hairless mice by low-frequency electron paramagnetic resonance spectroscopy. *J Invest Dermatol* 1995;104:514-7.
70. Lange RW, Hayden PJ, Chignell CF. Anthralin stimulates keratinocyte-derived proinflammatory cytokines via generation of reactive oxygen species. *Inflamm Res* 1998;47:174-81.
71. Mrowietz U, Falsafi M, Schroder JM, et al. Inhibition of human monocyte functions by anthralin. *Br J Dermatol* 1992;127:382-6.
72. Potapenko AY, Kyagova AA. The application of antioxidants in investigations and optimization of photochemotherapy. *Membr Cell Biol* 1998;12:269-78.
73. Lange RW, Germolec DR, Foley JF, et al. Antioxidants attenuate anthralin-induced skin inflammation in BALB/c mice: role of specific proinflammatory cytokines. *J Leukoc Biol* 1998;64: 170-6.
74. Hann SK. Autocytotoxic hypothesis for the destruction of melanocytes as the cause of vitiligo. In: Hann SK, Nordlund JJ (eds) *Blackwell, Oxford*;2000, pp 137-41.
75. Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991;97:1081-5.
76. Maresca V, Roccella M, Roccella F, et al. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1997;109:310-3.
77. Chakraborty DP, Roy S, Chakraborty AK. Vitiligo, psoriasis, and melanogenesis: some observations and understanding. *Pigment Cell Res* 1996;141:301-3.
78. Agrawal D, Shajil EM, Marfatia YS, et al. Study on the antioxidant status of vitiligo patients of different age groups in Borada. *Pigment Cell Res* 2004;17:289-94.

79. Picardo M, Passi S, Morrone A, et al. Antioxidant status in the blood of patients with active vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994;2:110-5.
80. Courtney B, Casp Jin-Xiong S, Wayne T, et al. Genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility. *Pigment Cell Res* 2002;15:62-6.
81. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, et al. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo. *J Dermatol* 2003;30:104-8.
82. Ines D, Sonia B, Riadh BM, Amel EG, et al. A comparative study of oxidant-antioxidant status in stable and active vitiligo patients. *Arch Dermatol Res* 2006;298:147-52.
83. Jimbow K, Chen H, Park JS, et al. Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Br J Dermatol* 2001;144:55-65.
84. S Briganti, M Picardo. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J EADV* 2003;17:663-9.
85. Akyol M, Celik VK, Ozcelik S, et al. The effects of vitamin E on the skin lipid peroxidation and the clinical improvement in vitiligo patients treated with PUVA. *Eur J Dermatol* 2002;12:24-6.
86. Schallreuter KU, Moore J, Behrens-Williams S, et al. In vitro and in vivo identification of pseudocatalase activity in Dead Sea water using Fourier transform Raman spectroscopy. *J Raman Spectrosc* 2002;33:586-92.
87. Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, et al. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. *Dermatology* 1995;190:223-9.
88. Schallreuter KU, Moore J, Behrens-Williams S, et al. Rapid initiation of repigmentation in vitiligo with Dead Sea climatotherapy in combination with pseudocatalase (PCKUS). *Int J Dermatol* 2002;41:482-7.
89. Bengtsson A, Lundberg M, Avila-Carino J, et al. Thiols decrease cytokine levels and down-regulate the expression of CD30 on human allergen-specific T helper (Th) 0 and TH2 cells. *Clin Exp Immunol* 2001;123:350-60.
90. Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, et al. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int J Dermatol* 2002;41:146-50.
91. Thiele JJ, Weber SU, Packer L. Sebaceous gland secretion is a major physiologic route of vitamin E delivery to skin. *J Invest Dermatol* 1999;113:1006-10.
92. Berardesca E, Distanto E, Vignoli GP, et al. Alpha hydroxy-acids modulate stratum corneum barrier function. *Br J Dermatol* 1997;137:934-8.
93. Örem A, Efe H, Değer O, et al. Relationship between lipid peroxidation and disease activity in patients with Behçet's disease. *J Dermatol Sci* 1997;16:11-6.
94. Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behçet's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:517-20.
95. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Eng J Med* 1989;320: 365-76.
96. Kökçam I, Nazıroğlu M. Effects of vitamin E supplementation on blood antioxidants levels in patients with Behçet's disease. *Clinical Biochemistry* 2002;35:633-9.
97. Köse K, Doğan P, Aşçıoğlu M, et al. In vitro antioxidant effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on lipoperoxidation induced by hydrogen peroxide in erythrocytes of Behçet's patients. *Jpn J pharmacol* 1997;75(3):253-8.
98. Pehr K, Forsey RR. Why don't we use vitamin E in dermatology? *Can Med Assoc J* 1993;149:1247-53.
99. Baumann LS, Spencer J. The effects of topical vitamin E on the cosmetic appearance of scars. *Dermatol Surg* 1999;25:311-5.
100. Jenkins M, Alexander JW, MacMillan BG, et al. Failure of topical steroids and vitamin E to reduce postoperative scar formation following reconstructive surgery. *J Burn Care Rehabil* 1986;7:309-12.
101. Galeano M, Torre V, Deodato B, et al. Raxofelast, a hydrophilic vitamin E-like antioxidant, stimulates wound healing in genetically diabetic mice. *Surgery* 2001;129:467-77.
102. Altavilla D, Saitta A, Cucinotta D, et al. Inhibition of lipid peroxidation restores impaired vascular endothelial growth factor expression and stimulates wound healing and angiogenesis in the genetically diabetic mouse. *Diabetes* 2001;50:667-74.
103. Hayakawa R, Ueda H, Nozaki T, et al. Effects of combination treatment with vitamins E and C on chloasma and pigmented contact dermatitis. A double blind controlled clinical trial. *Acta Vitaminol Enzymol* 1981;3:31-8.
104. Karaca S, Kulac M, Uz E, et al. Erythrocyte oxidant/antioxidant status in essential hyperhidrosis. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2006;290:131-5.
105. Karaca S, Kulac M, Uz E, et al. Is nitric oxide involved in the pathophysiology of essential hyperhidrosis? *Int J Dermatol* 2007;46:1027-30