

**Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”**

**Cluj-Napoca**

**Facultatea de Medicină**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**CERCETĂRI ASUPRA INTERVENȚIEI  
STRESULUI OXIDATIV ÎN PATOGENEZA  
DERMATITEI ATOPICE**

**DOCTORAND:**

**Chebelev Amalia Ioana**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:**

**Profesor Dr. Tătaru Alexandru**

**Cluj-Napoca**

**2011**

## CUPRINS

<b>CUVÂNT INTRODUCATIV</b> .....	4
<b>LISTĂ DE ABREVIERI</b> .....	6
<b>PARTEA TEORETICĂ</b> .....	11
<b><u>CAPITOLUL 1. NOȚIUNI TEORETICE DESPRE DERMATITA ATOPICĂ</u></b> .....	11
1.1.DERMATITA ATOPICĂ.....	11
1.1.1.Definiția.....	11
1.1.2.Epidemiologia.....	13
1.1.3.Etiopatogeneza.....	13
1.1.4.Manifestări clinice.....	24
1.1.5.Histopatologie.....	25
1.1.6.Tratament.....	26
1.2.CONCLUZII.....	28
<b><u>CAPITOLUL 2. ASPECTE TEORETICE REFERITOARE LA STRESUL OXIDATIV</u></b> .....	29
2.1.SISTEMELE PROOXIDANTE ALE ORGANISMULUI.....	29
2.1.1.Radicalii liberi.....	29
2.1.2.Speciile reactive ale oxigenului (SRO).....	30
2.1.3.Efectele nocive ale speciilor reactive ale oxigenului (SRO).....	32
2.1.4.Efectele benefice ale speciilor reactive ale oxigenului (SRO).....	36
2.2.SISTEMELE ANTIOXIDANTE ALE ORGANISMULUI.....	40
2.2.1.Clasificarea antioxidanților.....	40
2.2.2.Antioxidanții enzimatici.....	41
2.2.3.Antioxidanții neenzimatici.....	50
2.3.STRESUL OXIDATIV ȘI IMPLICAȚIILE SALE CLINICE.....	53
2.4.CONCLUZII.....	53
<b><u>CAPITOLUL 3. NOȚIUNI TEORETICE PRIVIND STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII INTERVENȚIEI STRESULUI OXIDATIV ÎN ETIOPATOGENEZA DERMATITEI ATOPICE</u></b> .....	54
<b>PARTEA PRACTICĂ</b> .....	58
<b><u>CAPITOLUL 4. CERCETARE PERSONALĂ</u></b> .....	58

4.1. BAZELE FUNDAMENTALE ALE CERCETĂRII.....	58
4.2. OBIECTIVELE GENERALE ALE CERCETĂRII.....	58
4.3. BAZELE ANALIZEI STATISTICE.....	60
<b><u>CAPITOLUL 5. IMPLICAREA STRESULUI OXIDATIV ÎN PATOGENEZA DERMATITEI ATOPICE LA COPIL</u></b> .....	63
5.1 INTRODUCERE.....	63
5.2. OBIECTIVELE STUDIULUI.....	64
5.3. MATERIAL ȘI METODĂ.....	65
5.4. REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	76
5.5. CONCLUZII.....	113
<b><u>CAPITOLUL 6. IMPLICAREA STRESULUI OXIDATIV ÎN PATOGENEZA DERMATITEI ATOPICE LA ADULT</u></b> .....	117
6.1. INTRODUCERE.....	117
6.2. OBIECTIVELE STUDIULUI.....	118
6.3. MATERIAL ȘI METODĂ.....	120
6.4. REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	122
6.5. CONCLUZII.....	166
<b><u>CAPITOL 7. CONCLUZIILE GENERALE</u></b> .....	169
<b>RELEVANȚA ȘI LIMITELE STUDIULUI</b> .....	171
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	172
<b>ANEXE</b> .....	189

**CUVINTE CHEIE:** Dermatită atopică, stres oxidativ, SCORAD, imunglobuline E, eozinofilie, malondialdehidă, proteine carbonilate, ceruloplasmină

## **PARTEA TEORETICĂ**

### **CAPITOLUL 1. NOIUNI TEORETICE DESPRE DERMATITA ATOPICĂ**

Dermatita atopică reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni ale copilului. Aproximativ 70-80% dintre pacienții cu dermatită atopică prezintă asociat nivele serice crescute de IgE totale, precum și IgE specifice la alergeni de mediu/alimentari, în timp ce restul de 20-30% nu dezvoltă sensibilizări la alergenii obișnuiți. Au fost descrise în

literatura de specialitate două tipuri de dermatită atopică, forma intrinsecă (DAi) și forma extrinsecă (DAe), cu numeroase diferențe imunopatogenetice între cele două forme de boală.

## **CAPITOLUL 2. ASPECTE TEORETICE REFERITOARE LA STRESUL OXIDATIV**

Stresul oxidativ este rezultatul unui dezechilibru între acțiunea prooxidanților și cea a antioxidanților. El are ca rezultat apariția de specii reactive ale oxigenului care vor genera apariția de produși de lipoperoxidare, care la rândul lor sunt implicați în patogeneza dermatitei atopice, a psoriazisului vulgar, a lichenului plan, vitiligo etc. Există descrise numeroase mecanisme de evaluare a stresului oxidativ, a produșilor oxidați rezultați în urma acțiunii sale, precum și mecanisme de evaluare a sistemelor antioxidante, de apărare, ale organismului uman.

## **CAPITOLUL 3. NOȚIUNI TEORETICE PRIVIND STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII INTERVENȚIEI STRESULUI OXIDATIV ÎN ETIOPATOGENEZA DERMATITEI ATOPICE**

Dermatita atopică reprezintă o afecțiune cronică inflamatorie cutanată, caracterizată de o funcție de barieră cutanată deficitară, pielea fiind astfel expusă continuu la acțiunea nocivă a agenților prooxidanți endogeni și exogeni, secundar cu apariția de specii reactive ale oxigenului ce atacă lipide, proteine, ADN etc. Studiile recente au demonstrat că nivelele cutanate și serice ale markerilor de stres oxidativ (malondialdehida, proteinele carbonilate etc.) se corelează cu severitatea clinică a bolii, fiind utilizați ca și indici de prognostic pentru dermatita atopică. Bazându-ne pe aceste date din literatura de specialitate, am realizat cercetarea de față.

### **PARTEA PRACTICĂ**

## **CAPITOLUL 4. CERCETARE PERSONALĂ**

Scopul principal al acestei teze de doctorat a fost acela de a cerceta implicarea stresului oxidativ în patogeneza dermatitei atopice atât la copil cât și la adult.

Cercetarea de față are următoarele obiective principale:

1. Evaluarea severității formelor de dermatită atopică, la copil și adult, prin măsurarea scorului SCORAD, precum și corelarea acestuia cu nivelele serice IgE totale, specifice și cu eozinofilia periferică

2.Corelarea severității dermatitei atopice cu nivelele serice și cutanate ale markerilor de stres oxidativ, în ideea de a evidenția existența unui stres oxidativ care apare atât la nivel seric cât și cutanat, și care este implicat în patogeneza acestei afecțiuni cutanate

3.Frecvența asocierii dermatitei atopice cu celelalte boli atopice, incidența dermatitei atopice în mediul urban versus rural, clasificarea dermatitei atopice în cele două subforme, extrinsecă și intrinsecă.

## **CAPITOLUL 5. IMPLICAREA STRESULUI OXIDATIV ÎN PATOGENEZA DERMATITEI ATOPICE LA COPIL**

### **INTRODUCERE:**

Dermatita atopică reprezintă o afecțiune frecventă în rândul populației infantile, iar cercetătorii studiază în permanență mecanismele sale etiopatogenetice, tocmai în ideea de a descoperi noi metode de tratament, în special pentru cazurile recalcitrante, rebele la tratamentul clasic.

### **OBIECTIVELE STUDIULUI:**

Obiectivul principal al acestei cercetări a fost acela de a demonstra implicarea stresului oxidativ în patogeneza dermatitei atopice.

### **MATERIAL ȘI METODĂ:**

Au fost luați în studiu 48 de copii cu dermatită atopică, iar un alt lot de 13 indivizi sănătoși a fost considerat lotul martor, toți au semnat un consimțământ informat. Pentru toți pacienții s-a calculat scorul SCORAD de severitate clinică, s-au determinat nivelele serice de IgE totale, de IgE specifice, precum și eozinofilia periferică. S-au corelat statistic valorile scorului SCORAD înainte de tratament, cu cele obținute după tratament, precum și cu nivelele serice de IgE totale și serice, și cu eozinofilia. Deasemenea s-au corelat statistic valorile scorului SCORAD obținute de la copiii care locuiau în mediul urban versus rural. S-au determinat din ser valorile markerilor importanți de stres oxidativ și anume malondialdehida serică și proteinele carbonilate serice, iar valorile s-au corelat cu scorul SCORAD de severitate clinică. În plus s-au determinat și nivelele serice ale donatorilor de hidrogen, ale glutatationului seric total, ale grupărilor tiol serice, dar și nivelele serice ale ceruloplasminei, considerată un antioxidant important. Pentru analiza statistică a datelor obținute s-a utilizat testul Student T (p-ul statistic), iar valorile semnificative statistic au fost cele cu  $p < 0,05$ .

## **REZULTATE ȘI DISCUȚII:**

Cercetarea de față evidențiază faptul că dermatita atopică este mai frecventă în rândul copiilor de sex feminin, (58,33%), iar copii între 0-5 ani sunt cei mai frecvent afectați, sunt la risc. Boala este mai frecventă deasemenea în rândul copiilor proveniți din mediul urban (75%), fapt ce se corelează cu scorul SCORAD de severitate clinică, adică copii din mediul urban prezintă leziuni cutanate mai severe și cu evoluție mai îndelungată a bolii. Cercetarea evidențiază că 52,08% dintre copiii cu dermatită atopică aparțin subtipului extrinsec, iar 37,5% dintre ei prezintă antecedente materne heredocolaterale de boli atopice. Studiul evidențiază că 47,92% dintre copiii cu dermatită atopică, prezintă o formă severă de boală cu un scor SCORAD peste 40, cu nivele serice crescute de IgE totale și IgE specifice, iar 37,5% dintre copiii incluși în studiu asociază alte afecțiuni atopice (cel mai frecvent rinită alergică). Aproximativ jumătate din cei incluși în studiu prezintă eozinofilie periferică care se corelează statistic cu severitatea bolii. Deasemenea în grupul celor cu dermatită atopică s-au obținut valori semnificativ mai mari ale malondialdehidei serice, marker de stres oxidativ, comparativ cu lotul martor, valori care se corelează cu scorul SCORAD și cu nivelele serice de IgE totale. Nivelele serice de proteine carbonilate nu se corelează cu severitatea bolii, cei doi parametri evoluând separat. Analiza statistică arată că nivelele serice de ceruloplasmină se corelează semnificativ cu scorul SCORAD, iar nivelele serice ale donatorilor de hidrogen și ale glutatationului total sunt mai mari la pacienții cu dermatită atopică.

## **CONCLUZII:**

Cercetarea de față evidențiază predominanța subtipului intrinsec la copii cu dermatita atopică luați în studiu. Această afecțiune este mai frecventă în zonele urbane, fapt ce sugerează ideea că triggerii externi pot determina apariția bolii și pot produce leziuni cutanate subclinice cu sensibilizare percutană ulterioară la diverși alergeni. Scorul de severitate SCORAD se corelează statistic cu nivelele serice de IgE totale și cu markerii de stres oxidativ, adică s-au găsit nivele semnificativ mai mari ale acestor markeri la copiii cu leziuni mai severe de dermatită atopică, fapt ce sugerează implicarea stresului oxidativ în patogeniza acestei afecțiuni dermatologice.

## **CAPITOLUL 6. IMPLICAREA STRESULUI OXIDATIV ÎN PATOGENEZA DERMATITEI ATOPICE LA ADULT**

### **INTRODUCERE:**

Dermatita atopică este o afecțiune cutanată cronică inflamatorie, în care apare alterarea mecanismelor imunologice mediate celular și a funcției cutanate de barieră. Incidența dermatitei atopice este în continuă creștere în întreaga lume.

### **OBIECTIVELE STUDIULUI:**

Scopul principal al acestei cercetări a fost acela de a evalua implicarea stresului oxidativ în patogeniza acestei afecțiuni. Alte obiective ale autorului au fost reprezentate de evaluarea modificărilor imunologice, hematologice și histopatologice apărute în cursul evoluției dermatitei atopice.

### **MATERIAL ȘI METODĂ:**

Au fost incluși în studiu 21 de adulți cu dermatită atopică și 10 subiecți sănătoși considerați lotul martor. Toți subiecții au semnat un consimțământ informat. Tuturor pacienților li s-a calculat scorul de severitate SCORAD, înainte de tratament și după tratament de specialitate, precum și li s-au determinat nivelele serice de IgE totale și ale eozinofiliei. Tuturor pacienților li s-au efectuat teste cutanate alergologice prick, utilizând cei mai frecvenți alergeni de mediu și alimentari. S-a studiat corelarea statistică a parametrilor reprezentați de scorul SCORAD și de nivelele serice de IgE totale, precum și cu eozinofilia periferică, luând în considerare mediul de proveniență, urban versus rural. Deasemenea s-a mai urmărit corelarea severității bolii cutanate cu nivelele serice și cutanate ale markerilor de stres oxidativ, malondialdehidă și proteinele carbonilate care sunt produși finali de degradare oxidativă, precum și nivelele de ceruloplasmină, considerată un antioxidant eficient.

### **REZULTATE ȘI DISCUȚII:**

Autorul cercetării a concluzionat faptul că în grupul de adulți cu dermatită atopică luați în studiu, există o prevalență mai mare a sexului feminin (57,15%) și că aproximativ jumătate dintre acești pacienți (52,38%) prezintă nivele serice crescute de IgE totale și teste cutanate alergologice prick pozitive. Dermatitisă atopică afectează adultul tânăr care locuiește în zone urbane, industrializate (66,66%).

Cercetarea de față a evidențiat faptul că 33,33% dintre pacienții adulți prezintă asociat rinită alergică; iar 38,10% dintre adulții cu dermatită atopică luați în studiu, prezintă asociat nivele serice periferice crescute ale eosinofilelor, celule implicate în patogeniza bolii și în plus sunt considerate surse de specii reactive ale oxigenului, contribuind astfel la generarea de stres oxidativ care distruge diverse structuri moleculare. Aceste nivele serice crescute ale eozinofiliei periferice se corelează statistic cu scorul SCORAD de severitate clinică. Nivelul seric crescut al malondialdehidei la adulții cu dermatită atopică, se corelează semnificativ cu nivelele serice ale IgE totale și cu scorul SCORAD. Totodată severitatea bolii cutanate se corelează cu nivelele serice ale proteinelor cutanate, fapt ce indică existența unui stres oxidativ cronic la care este supus întregul organism, nu numai tegumentul. Ceruloplasmina un important antioxidant prezintă nivele serice crescute la acești pacienți care se corelează cu scorul de severitate SCORAD. Deasemenea nivelele cutanate ale acestor markeri sunt corelate cu cele serice și cu severitatea bolii cutanate.

#### **CONCLUZII:**

Tegumentul este în permanență expus acțiunii nocive a factorilor de mediu, incluzând stresul oxidativ. Este binecunoscut faptul că stresul oxidativ intervine în patogeniza acestei afecțiuni dermatologice. Rezultatele acestei lucrări de cercetare indică faptul că nivelele serice și cutanate ale markerilor de stres oxidativ sunt semnificativ crescute comparativ cu lotul sănătos, observație care sugerează că stresul oxidativ există și în plus participă la apariția leziunilor cutanate de dermatită atopică. Aceste modificări oxidative se corelează cu modificările imunologice apărute în dermatita atopică.

#### **CAPITOL 7. CONCLUZIILE GENERALE**

Cercetarea de față este foarte utilă în general pentru că studiază numeroasele mecanisme etiopatogenetice care apar în dermatita atopică a copilului și cea a adultului, și în special pentru că studiază implicarea stresului oxidativ în producerea și întreținerea leziunilor cutanate din dermatita atopică. Toate rezultatele obținute indică faptul că markerii de stres oxidativ pot fi utilizați cu succes ca indici de prognostic pentru dermatita atopică, iar nivelele serice și cutanate ale acestor markeri oferă informații despre severitatea și evoluția leziunilor de dermatită atopică.



## CURRICULUM VITAE

### DATE PERSONALE

NUMELE : AMALIA IOANA CHEBELEU

SPECIALITATEA : DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE

ADRESA PERSONALA : CALEA ARADULUI NR.13, BLOC P72, AP.11,

ORAS : ORADEA

CODUL POSTAL : 410223

TARA : ROMANIA

TELEFONUL (ACASA): +40722356735

ADRESA DE E-mail: amaliachebeleu@yahoo.com

NATIONALITATEA : ROMANA

SEXUL: FEMININ

DATA NASTERII: 15/11/1977

STATUTUL SOCIAL : CASATORITA

COPII: 1 COPIL

### CALIFICARE/EDUCATIE:

DIN (anul)	PANA LA (anul):	NUMELE SI LOCATIA	SPECIALITATEA, CALIFICAREA	TIPUL DE PREGATIRE/CURS (diploma, certificat, etc)
1992	1996	Liceul Teoretic "E.Gojdu"- Oradea	Chimie-biologie	Diploma de bacalaureat
1997	2003	Universitatea de Medicina si Farmacie "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca	Medicina generala	Diploma de medic
2004	2008	Spitalul Clinic De Urgenta - Cluj-Napoca	Rezidentiat	
2008	2009	Spitalul Clinic Judetean - Oradea	Rezidentiat	
2009	Prezent	Spitalul Clinic Municipal "Gavril Curteanu" - Oradea	Medic specialist dermatologie-venerologie	Medic specialist dermatologie-venerologie

### GRADE PROFESIONALE:

GRAD	Subiect sau Specialitate- detalii	Anul
PhD	Cercetare pentru teza de doctorat: "Cercetari asupra interventiei stresului oxidativ in patogeneza dermatitei atopice"; Universitatea de Medicina si Farmacie "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca; Conducator stiintific PhD Prof. Dr. Tataru Alexandru	2004-Prezent

**EXPERIENTA PROFESIONALA:**

ANUL	INSTITUTIA	GRADUL
2009-Prezent	Spital Clinic Municipal "Dr. Gavril Curteanu" Oradea	Medic specialist dermatologie- venerologie
2008-2009	Spital Clinic Judetean Oradea	Medic rezident
2004-2008	Spital Clinic de Urgenta Cluj-Napoca	Medic rezident

**NUMELE SI ADRESA ANGAJATORULUI:**

Spitalul Clinic Municipal „Dr. G. CURTEANU”, strada Corneliu Coposu nr.12, Oradea.  
Ca medic specialist dermato/venerolog, consult pacientii, prescriu medicatie, efectuez dermatoscopie si manopere de mica chirurgie dermatologica.

**CURSURI DE PERFECTIONARE POSTUNIVERSITARA SI CONGRESE - SCOP SI DURATA:**

06/04/2006 – Noutati in dermatologie – Clinica de Dermatologie CLUJ NAPOCA- curs-1zi  
 27/04/2006 – 28/04/2006 – A 11-a Conferinta a Asociatiei dermatologilor transilvani – CLUJ NAPOCA -2 zile  
 01/11/2006 – 04/11/2006 – Al 9-lea Congres National de Dermatologie – Bucuresti – 4 zile  
 16/05/2007 – 20/05/2007 – Congresul European de Dermatologie-venerologie (EADV) - Vienna– 5 zile  
 01/06/2007 – 02/06/2007 – A 12-a Conferinta a Asociatiei dermatologilor transilvani – CLUJ NAPOCA – 2 zile  
 31/10/2007 – 03/11/2007 – Congresul National de dermatologie cu participare internationala – Sinaia – 4 zile  
 12/11/2007 – 17/11/2007 – Dermatoscopia- metoda de diagnostic in leziunile pigmentare – curs –Clinica de dermatologie CLUJ NAPOCA – 6 zile  
 06/02/2008 – 25/02/2008 – Histopatologie cutanata, cu aplicatii clinice – Clinica de Histopatologie CLUJ NAPOCA – curs -19 zile  
 10/03/2008 – 14/03/2008 – Cancere cutanate – curs– Clinica de Oncologie – CLUJ NAPOCA-5 zile  
 18/03/2008 – 21/03/2008 – Chirurgie dermatologica –curs pentru avansati - Clinica de Dermatologie - CLUJ NAPOCA - 5 zile  
 27/03/2008 – 28/03/2008 – Terapii IPL – noutati- curs – Bucuresti - 2 zile  
 09/04/2009 – 11/04/2009 – Al 7-lea Simpozion Regional de Dermatologie cu participare internationala - TIMISOARA – 3 zile  
 23/04/2009 – 26/04/2009 – Al 6-lea Simpozion de primavara al Academiei Europene de Dermatologie-Venerologie (EADV) – Bucuresti – 4 zile  
 04/05/2009 – 08/05/2009 – Actualitati in Pediatrie – curs - ORADEA – 5 zile  
 04/06/2009 – 05/06/2009 – Dermatologie cosmetica – curs - CLUJ NAPOCA – 3 zile  
 04/06/2009 – 06/06/2009 – Al 14-lea Congres al Asociatiei dermatologilor transilvani - CLUJ NAPOCA – 3 zile  
 12/11/2009 – 15/11/2009 – Congresul National de Dermatologie - Brasov – 4 zile

23/11/2009 – 27/11/2009 – Dermatoscopia, o metoda importanta pentru evaluarea leziunilor pigmentare – curs - CLUJ NAPOCA -3 zile  
24/02/2010 – 27/02/2010 – Dermatologie pediatria – curs - CLUJ NAPOCA- 4 zile  
03/05/2010 – 07/05/2010 – Actualitati in Pediatrie si Neonatologie – curs- ORADEA-5 zile  
20/05/2010 – 22/05/2010 – Al 10-lea Congres European de Dermatologie Pediatria (ESPD)- LAUSANNE – 3 zile  
10/06/2010 – 12/06/2010 – Al 15-lea Congres al Asociatiei dermatologilor transilvani - CLUJ NAPOCA – 2 zile  
17/11/2010 – 20/11/2010 – Congresul National de Dermatologie - Bucuresti – 4 zile  
23/11/2010 – Managementul afectiunilor vasculare – actualitati – curs - Oradea – 1 zi  
9/06/2011 – 11/06/2011 – A 2-a Conferinta Nationala de Dermato-oncologie - Cluj-Napoca- 3 zile

**MEMBRU AL:**

Din anul 2008- Membru al Colegiului Medicilor din Romania

Din anul 2009- Membru al Societatii Romane de Dermatologie

Din anul 2011- Membru al Academiei Europene de Dermatologie-Venerologie

**LIMBA MATERNA:** Romana

**ALTE LIMBI DE CIRCULATIE INTERNATIONALA:** Engleza, Franceza – de baza

**ABILITATE IN UTILIZAREA CALCULATORULUI:** de baza

**PERMIS DE CONDUCERE:** Categoria B

**ANEXE: LISTA PUBLICATIILOR – ACTIVITATE STIINTIFICA**

1.**Amalia Chebeleu**, Alexandru Tataru – “Actualitati in ceea ce priveste interventia stresului oxidativ in etiopatogeneza dermatitei atopice” - Jurnalul Societatii Romane de Dermatologie – ISSN 1220/3734, 2010, vol.55, Nr.3, pag.273-280

2.**Amalia Chebeleu**, Alexandru Tataru, Otilia Micle – “Dermatita atopica - corelatii etiopatogenetice” – Jurnalul “Clujul Medical” - ISSN1222-2119, 2010, vol.83, Nr.4, pag.692-699

3.Simona Fratila, Dana Puscasiu, F.Benedek, **Amalia Chebeleu**- “Trasaturi histopatologice in tumorile trichilemale”- Jurnalul Societatii de Biologie Celulara - 2006, ISSN.1583-6258, VOL.XI, pag.421-428.

**Semnatura:**

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
“TULIU HATIEGANU” CLUJ-NAPOCA  
FACULTY OF MEDICINE**

**ABSTRACT OF DOCTORAL THESIS**

**RESEARCHES ABOUT IMPLICATIONS OF  
OXIDATIVE STRESS IN THE  
PATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS**

**PhD candidate:  
Amalia Ioana Chebeleu**

**Scientific coordinator:  
Prof. Dr. Alexandru Tătaru**

**Cluj-Napoca  
2011**

## CONTENTS

Preface.....	4
List of abbreviations.....	6
<b>THEORETICAL PART.....</b>	<b>11</b>
<b><u>CHAPTER 1. THEORETICAL ASPECTS ABOUT ATOPIC DERMATITIS.....</u></b>	<b>11</b>
1.1. ATOPIC DERMATITIS.....	11
1.1.1. Definition.....	11
1.1.2. Epidemiology.....	13
1.1.3. Ethiopathogenesis.....	13
1.1.4. Clinical manifestations.....	24
1.1.5. Histopathology.....	25
1.1.6. Treatment.....	26
1.2. CONCLUSIONS.....	28
<b><u>CHAPTER 2. THEORETICAL ASPECTS ABOUT OXIDATIVE STRESS.....</u></b>	<b>29</b>
2.1. PRO-OXIDANT SYSTEMS OF THE HUMAN ORGANISM.....	29
2.1.1. Free radicals.....	29
2.1.2. Reactive oxygen species (ROS).....	30
2.1.3. Negative effects of reactive oxygen species (ROS).....	32
2.1.4. Beneficial effects of reactive oxygen species (ROS).....	36
2.2. ANTI-OXIDANT SYSTEMS OF THE HUMAN ORGANISM.....	40
2.2.1. Classification of anti-oxidants.....	40
2.2.2. Enzymatical anti-oxidants.....	41
2.2.3. Non-enzymatical anti-oxidants.....	50
2.3. CLINICAL IMPLICATIONS OF OXIDATIVE STRESS.....	53
2.4. CONCLUSIONS.....	53
<b><u>CHAPTER 3. THEORETICAL CONSIDERATIONS ABOUT IMPLICATION OF OXIDATIVE STRESS IN PATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS.....</u></b>	<b>54</b>
<b>PERSONAL RESEARCH.....</b>	<b>58</b>
<b><u>CHAPTER 4. PERSONAL RESEARCH.....</u></b>	<b>58</b>

4.1.Fundamental basis of the research.....	58
4.2.General objectives of the research.....	58
4.3.Basis of statistical analyses.....	60
<b><u>CHAPTER 5. IMPLICATION OF OXIDATIVE STRESS IN PATHOGENESIS OF CHILDHOOD ATOPIC DERMATITIS</u></b> .....	63
5.1.INTRODUCTION.....	63
5.2.OBJECTIVES OF RESEARCH.....	64
5.3.MATERIALS AND METHODS.....	65
5.4.RESULTS AND DISCUSSIONS.....	76
5.5.CONCLUSIONS.....	113
<b><u>CHAPTER 6. IMPLICATION OF OXIDATIVE STRESS IN PATHOGENESIS OF ADULT ATOPIC DERMATITIS</u></b> .....	117
6.1.INTRODUCTION.....	117
6.2.OBJECTIVES OF RESEARCH.....	118
6.3.MATERIALS AND METHODS.....	120
6.4.RESULTS AND DISCUSSIONS.....	122
6.5.CONCLUSIONS.....	166
<b><u>CHAPTER 7. GENERAL CONCLUSIONS</u></b> .....	169
<b>RESEARCH LIMITS</b> .....	171
<b>BIBLIOGRAFY</b> .....	172
<b>ANEXES</b> .....	189

**KEY WORDS:** Atopic dermatitis, oxidative stress, SCORAD, immunoglobulin-E, eosinophilia, malondialdehyde, carbonilated proteins, ceruloplasmin

**THEORETICAL PART**

**CHAPTER 1. THEORETICAL ASPECTS ABOUT ATOPIC DERMATITIS**

Atopic dermatitis (AD) is the most frequent chronic skin disease of childhood. In 70-80% of patients, AD is associated with increased total serum IgE levels and food/inhalant specific (s) IgE levels, whereas in 20-30% there is no such sensitization.

There are two types of atopic dermatitis, extrinsic type (ADe) and intrinsic type (ADi). There are many immunopathogenetical differences between the two types of AD.

## **CHAPTER 2. THEORETICAL ASPECTS ABOUT OXIDATIVE STRESS**

Oxidative stress is the result of imbalance between pro-oxidants and anti-oxidants. Increased reactive oxygen species (ROS) and lipid peroxides are implicated in the pathogenesis of atopic dermatitis, psoriasis, lichen planus and vitiligo. There are many modalities and methods of evaluation and measurement concerning the status of oxidative stress and the antioxidant defense system.

## **CHAPTER 3. THEORETICAL CONSIDERATIONS ABOUT THE IMPLICATION OF OXIDATIVE STRESS IN PATHOGENESIS OF THE ATOPIC DERMATITIS**

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease that is characterized by a defective skin barrier function. The skin is exposed to endogenous and environmental pro-oxidant agents, leading to harmful generation of reactive oxygen species (ROS), which damages thus, the proteins, the lipids and the DNA. The researchers found out that high serum and cutaneous levels of oxidative stress markers like malondyaldehyde, carbonilated proteins, had correlated with the severity of cutaneous lesions of atopic dermatitis. Based on these observations, we study the implications of oxidative stress in pathogenesis of atopic dermatitis.

## **PERSONAL RESEARCH**

## **CHAPTER 4. PERSONAL RESEARCH. FUNDAMENTAL BASES OF RESEARCH**

The present research aims to study the existence and implication of oxidative stress in pathogenesis of atopic dermatitis.

The present paper has the following objectives:

1. The study about the severity of atopic dermatitis measured by SCORAD score and the correlation between the SCORAD score and the serum levels of total and specific IgE, and the peripheral eosinophilia, in children and adults patients suffering from atopic dermatitis
2. The correlations between the levels of oxidative stress parameters measured from serum and skin biopsies, and the severity of the atopic dermatitis using SCORAD score.

The correlations between the levels of oxidative stress parameters measured from serum and skin biopsies and the serum levels of total and specific IgE, in the atopic dermatitis patients (children and adults)

3. The association of atopic dermatitis with allergic rhinitis and allergic asthma in childhood and adult atopic dermatitis. The correlations between the severity of the disease measured by SCORAD severity score in urban and rural communities; the classification in the two subgroup of atopic dermatitis: extrinsic type and intrinsic type.

## **CHAPTER 5. IMPLICATION OF OXIDATIVE STRESS IN CHILDHOOD ATOPIC DERMATITIS**

**INTRODUCTION:** The Atopic dermatitis is known as being one of the most frequent disease of child period, and the researchers focus on the etiopathogenesis of this disease in order to determine new therapeutical methods for recalcitrant cases.

**OBJECTIVES:** The main purpose of this research is to evaluate the implication of oxidative stress in the pathology of atopic dermatitis.

**MATERIAL AND METHODS:** The atopic dermatitis patients who participated at this study were 48 and the control group was formed of 13 healthy individuals of the same age, all of the patients signed and consented to the study. For each patient with atopic dermatitis we calculated the severity SCORAD score of atopic dermatitis. All of the patients, including the control group, had the serum total IgE, specific IgE antibodies and peripheral eosinophilia determined. We studied the correlations between the SCORAD scores from atopic dermatitis patients, before and after treatment, and the levels of total IgE, levels of specific IgE and peripheral eosinophilia. We studied the correlation between the severity of the disease in urban versus rural areas. We also studied the correlations of SCORAD scores with serum markers of oxidative stress in AD patients. Determinations of malondialdehyde from serum of the atopic dermatitis patients were the most important markers for oxidative stress in this group. We determined the level of total serum malondialdehyde by special methods, from atopic dermatitis patients and we compared it with the results obtained in the control group. We also determined the level of carbonated proteins, serum hydrogen donors, total serum glutathione, total serum thiols and ceruloplasmin from the serum of the atopic dermatitis patients and from the control group as well, and we analysed the results statistically. For the statistical analysis



we used Student t test (statistical p), and we considered statistically significant the values with  $p < 0,05$ .

**RESULTS:** The present research concluded that childhood atopic dermatitis was far more common in feminine subgroup (58,33%), while the children aged between 0-5 years old were the most affected. The disease is more frequent in urban communities (75%), which statistically correlates with SCORAD score. We found that 52,08% of the children with atopic dermatitis belong to extrinsic subgroup. Many children presented maternal heredocolateral antecedents (37,5%). In our research we found that 47,92% of the children with atopic dermatitis, presented the severe form of the disease with SCORAD > 40 and with high levels of total serum IgE and specific serum IgE antibodies. 37,5% of the children with atopic dermatitis, presented associated atopic diseases (allergic rhinitis). Almost half of the children patients presented peripheral eosiniphilia, which correlated with severely SCORAD score. The high serum level of malondialdehyde (MDA), an important marker of oxidative stress, statistically correlates with the severity of atopic dermatitis and also with high serum levels of total IgE antibodies, meaning that these pathogenetical mechanisms interfere. The levels of serum carbonilated proteins do not correlate with SCORAD score, probably the two parameters develop independently. Statistically, the analysis shows that serum level of ceruloplasmin was correlated with SCORAD score, while the serum levels of hydrogen donors and total glutathione were higher in children with atopic dermatitis, comparing it to the control group.

**CONCLUSIONS:** This research reveals the predominance of intrinsic type of atopic dermatitis in childrens group. Atopic dermatitis is more frequently found in industrialized areas, this observation being noticed in this study, suggests the idea that external triggers can determine development of atopic dermatitis and can produce permanent lesions to the skin, even subclinical, with secondary percutaneous sensibilisation to allergens. In the atopic dermatitis patients we observed that SCORAD index decreased after treatment and there were statistically correlations between the SCORAD index and the level of total serum IgE. The present study revealed that oxidative stress was implicated in the pathogenesis of the atopic dermatitis and it especially triggered the flares of AD, and we found high levels of oxidative stress markers in patients with severe clinical cutaneous lesions and high SCORAD index.

## **CHAPTER 6. IMPLICATION OF OXIDATIVE STRESS IN ADULT ATOPIC DERMATITIS**

**INTRODUCTION:** Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with impaired cell-mediated immune function and compromised skin barrier function. The incidence of AD is generally considered to be increasing worldwide.

**OBJECTIVES:** The main purpose of this research was to evaluate the implication of oxidative stress in pathology of atopic dermatitis. Another purpose of this research was to evaluate the immunological, hematological and histopathological changes developed in the evolution of adult atopic dermatitis.

**MATERIAL AND METHODS:** The adult atopic dermatitis patients who participated at this study were 21 and the control group was formed of 10 healthy individuals of the same age, all of the patients signed and consented to the study. For every adult patient with atopic dermatitis we calculated the severity SCORAD score. All of the patients were determined the serum total IgE and peripheral eosinophilia. We performed prick skin tests for all adults patients with atopic dermatitis, using the most frequent respiratory and food allergens. We studied the correlations between the SCORAD scores of the atopic dermatitis patients, before and after treatment, and the levels of total IgE and peripheral eosinophilia. We studied the correlation between the severity of the disease in urban versus rural areas. We also studied the correlations of SCORAD scores with serum markers of oxidative stress in AD patients. Determinations of malondialdehyde from the serum of the atopic dermatitis patients were the most important markers for oxidative stress in this group. We also determined the level of carbonated proteins and ceruloplasmin from the serum of the atopic dermatitis patients and from the control group as well, and we analysed the results statistically. For better evaluation of oxidative stress we determined all of these markers in skin samples (skin biopsy) and we correlated these results with the results obtained from the patients serum, and with the SCORAD score.

**RESULTS:** We concluded that in adults group, female patients (57,15%) were far more commonly affected than men. Almost half of these adults patients included in our research had high levels of serum IgE antibodies and positive skin prick tests (52,38%). Atopic dermatitis affects especially young adults living in industrialized areas (66,66%). In adult group we found that 33,33% of the patients present associated allergic rhinitis and

38,10% of the patients present peripheral eosinophilia, which correlates statistically with the severity of the cutaneous disease expressed by SCORAD score. The high serum level of malondialdehyde (MDA), an important marker of oxidative stress, statistically correlates with the severity of the atopic dermatitis and also with high serum levels of total IgE antibodies. The levels of serum carbonilated proteins statistically correlate with SCORAD score. Statistically, the analysis shows that the serum level of ceruloplasmin was correlated with SCORAD score. These important markers of oxidative stress were also determined in skin biopsies, and the cutaneous levels of these markers correlate with the serum levels and with the severity of atopic dermatitis.

**CONCLUSIONS:** The skin is permanently exposed to the environmental factors including oxidative stress (SO). It is considered that oxidative stress is implicated in the etiopathogenesis of the atopic dermatitis. The results of this research indicate that levels of oxidative stress markers found in serum and skin were much higher comparative to the control group, and they strongly suggest that oxidative stress is present in atopic dermatitis patients and it also participates at the development of the skin lesions. This oxidative status changes statistically correlate with immunologically anomalies found in adults with atopic dermatitis.

**CHAPTER 7. GENERAL CONCLUSIONS** - The present research is very useful because it studies numerous ethiopathogenetical mechanisms of childhood and adult forms of atopic dermatitis, including the implication of the oxidative stress in flares and the severity of this common disease. All of the paper results indicate that oxidative stress markers can be used as prognostic index for atopic dermatitis, and the serum and cutaneous levels of oxidative markers offer information about the severity and the development of atopic dermatitis lesions.

## CURRICULUM VITAE

### PERSONAL DETAILS:

FULL NAME: AMALIA IOANA CHEBELEU

SPECIALITY: DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

HOME ADDRESS: CALEA ARADULUI NR.13, BLOC P72, AP.11,

CITY: ORADEA

ZIP CODE: 410223

COUNTRY: ROMANIA

PHONE (home): +40722356735

E-mail ADDRESS: amaliachebeleu@yahoo.com

NATIONALITY: ROMANIAN

GENDER: FEMALE

DATE OF BIRTH: 15/11/1977

MARITAL STATUS: MARRIED

CHILDREN: 1 CHILD

### QUALIFICATIONS/EDUCATION:

From (year):	To (year):	Name and location (city) of University	Subject or specialty	Level of course (diploma, degree, certificate, etc)
1992	1996	“E.Gojdu” Highschool - Oradea	Chemistry-Biology	Highschool diploma
1997	2003	University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca	General Medicine	Doctor diploma
2004	2008	Emergency Clinical Hospital of Cluj-Napoca	Training program in dermatology and venereology	
2008	2009	County Clinical Hospital Oradea	Training program in dermatology and venereology	
2009	Present	Clinical Hospital “Gavril Curteanu” Oradea	Specialist doctor in dermatology and venereology	Specialist doctor in dermatology and venereology

**MEDICAL AND ACADEMIC DEGREES:**

Degree	Subject or Specialty- details	Year
PhD	PhD research for the PhD thesis : “Implication of oxidative stress in pathogenesis of atopic dermatitis”; University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca; Scientific coordinator PhD Prof. Dr. Tataru Alexandru	2004-Present

**PROFESSIONAL EXPERIENCE:**

Year	Location	Position
2009-Present	Clinical Hospital “Gavril Curteanu” Oradea	Specialist doctor in dermatology and venereology
2008-2009	County Clinical Hospital Oradea	Resident doctor
2004-2008	Emergency Clinical Hospital of Cluj-Napoca	Resident doctor

**NAME AND ADDRESS OF EMPLOYER:**

Clinical Hospital „DR.G. CURTEANU” of Oradea, 12 Corneliu Coposu street, Oradea  
 As a doctor, I work in the Department of Dermatology and Venereology, I examine patients, prescribe medication, perform dermatoscopy and surgical dermatology procedures.

**DETAILS OF COURSES AND CONFERENCES ATTENDED OVER THE LAST 5 YEARS INCLUDING THEIR SCOPE AND DURATION:**

During the courses and symposia mentioned below one discussed up-dates regarding the most interesting and controversial topics involving dermatology and venereology:

06/04/2006 – News in dermatology field – Clinic of Dermatology CLUJ NAPOCA-course-1day

27/04/2006 – 28/04/2006 – 11th Congress of Transylvanian Dermatology Association – CLUJ NAPOCA -2 days

01/11/2006 – 04/11/2006 – 9th National Congress of Dermatology – Bucharest – 4 days

16/05/2007 – 20/05/2007 – Congress of the European Academy of Dermatology Venereology -Vienna– 5 days

01/06/2007 – 02/06/2007 – 12th Congress of Transylvanian Dermatology Association – CLUJ NAPOCA – 2 days

31/10/2007 – 03/11/2007 – National Congress of Dermatology with international participation – Sinaia – 4 days

12/11/2007 – 17/11/2007 – Dermatoscopy diagnostic method in pigmentary lesions – course -Clinic of dermatology CLUJ NAPOCA – 6 days

06/02/2008 – 25/02/2008 – Histopathology of the skin with clinical application – Clinic of histopathology CLUJ NAPOCA – course -19 days

10/03/2008 – 14/03/2008 – Neoplasm of the skin – course– Clinic of Oncologic Surgery – CLUJ NAPOCA-5 days

18/03/2008 – 21/03/2008 – Surgical dermatology advances cours - Clinic of dermatology CLUJ NAPOCA - 5 days  
27/03/2008 – 28/03/2008 – IPL therapies – news- course - Bucharest- 2 days  
09/04/2009 – 11/04/2009 – 7<sup>th</sup> of Regional Symposium of dermatology with international participation TIMISOARA – 3 days  
23/04/2009 – 26/04/2009 – 6<sup>th</sup> EADV spring symposium – Bucharest – 4 days  
04/05/2009 – 08/05/2009 – Pediatrics updates course ORADEA – 5 days  
04/06/2009 – 05/06/2009 – Cosmetic dermatology – course CLUJ NAPOCA – 3 days  
04/06/2009 – 06/06/2009 – 14<sup>th</sup> Congress of Transylvanian Dermatology Association CLUJ NAPOCA – 3 days  
12/11/2009 – 15/11/2009 – Romanian National Congress of Dermatology Brasov – 4 days  
23/11/2009 – 27/11/21009 – Dermatoscopy, an important method for evaluation for pygmentary lesions evaluation – course CLUJ NAPOCA -3 days  
24/02/2010 – 27/02/2010 – Pediatric Dermatology – course - CLUJ NAPOCA- 4 days  
03/05/2010 – 07/05/2010 – Pediatrics and Neonatology updates – course- ORADEA-5 days  
20/05/2010 – 22/05/2010 – 10<sup>th</sup> ESPD 2010 Congress- LAUSANNE - 3days  
10/06/2010 – 12/06/2010 – 15<sup>th</sup> Congress of Transylvanian Dermatologists Association CLUJ NAPOCA - 2days  
17/11/2010 – 20/11/2010 – Romanian National Congress of Dermatology BUCHAREST – 4 days  
23/11/2010 – Management of Vascular Diseases – updates- Oradea – course 1 day  
9/06/2011 – 11/06/2011 – 2<sup>nd</sup> National Conference of Dermato-oncology - Cluj-Napoca- 3 days

**PROFESSIONAL MEMBERSHIP:**

2008- Romanian Medical College Member

2009- Romanian Society of Dermatology Member

2011- European Academy of Dermatology and Venereology Member

**MOTHER TONGUE(S):** Romanian

**OTHER LANGUAGE(S):** English

**COMPUTER SKILLS:** Basics

**DRIVING LICENCE:** Driving licence for B category

**ANNEXES: LIST OF PUBLICATIONS- SCIENTIFIC ACTIVITY**

1.**Amalia Chebeleu**, Alexandru Tataru – “Oxidative stress and atopic dermatitis updates” - Journal of Romanian Society of Dermatology – ISSN 1220/3734, 2010, vol.55, Nr.3, pag.273-280

2.**Amalia Chebeleu**, Alexandru Tataru, Otilia Micle – “Atopic Dermatitis-ethiopathological correlations” – Journal “Clujul Medical” - ISSN1222-2119, 2010, vol.83, Nr.4, pag.692-699

3.Simona Fratila, Dana Puscasu, F.Benedek, **Amalia Chebeleu**- “Histopathological features in proliferating trichilemmal tumor”- Journal of Society of Celular Biology 2006, ISSN.1583-6258, VOL.XI, pag.421-428.

**Signature:**