



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**VİTİLİGO HASTALARINDA BAĞIRSAK PERMEABİLİTESİNİN  
SERUM ZONULİN DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE  
İNFLAMATUVAR SİTOKİNLER, OKSİDATİF STRES  
BELİRTEÇLERİ İLE KORELASYONU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selami ARSLAN**

**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Nihal ALTUNIŞIK**

**MALATYA-2022**



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**VİTİLİGO HASTALARINDA BAĞIRSAK PERMEABİLİTESİNİN  
SERUM ZONULİN DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE  
İNFLAMATUVAR SİTOKİNLER, OKSİDATİF STRES  
BELİRTEÇLERİ İLE KORELASYONU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selami ARSLAN  
ORCID ID: 0000-0003-2500-633X**

**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Nihal ALTUNIŞIK**

**MALATYA-2022**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                                    | iii |
| ÖZET .....                                                       | iv  |
| ABSTRACT.....                                                    | v   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                             | vi  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                            | ix  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                            | x   |
| 1. GİRİŞ .....                                                   | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                          | 2   |
| 2.1. Vitiligo .....                                              | 2   |
| 2.1.1. Tarihçe .....                                             | 2   |
| 2.1.2. Epidemiyoloji.....                                        | 2   |
| 2.1.3. Genetik.....                                              | 3   |
| 2.1.4. Etyopatogenez.....                                        | 4   |
| 2.1.5. Tetikleyici Faktörler.....                                | 7   |
| 2.1.6. Klinik .....                                              | 8   |
| 2.1.7. Klinik Sınıflandırma .....                                | 9   |
| 2.1.8. Eşlik Eden Hastalık ve Bulgular .....                     | 11  |
| 2.1.9. Klinik Seyir ve Prognoz .....                             | 12  |
| 2.1.10. Tanı .....                                               | 12  |
| 2.1.11. Histopatoloji.....                                       | 13  |
| 2.1.12. Ayırıcı Tanı .....                                       | 13  |
| 2.1.13. Vitiligoda Yaygınlık ve Şiddetin Değerlendirilmesi ..... | 14  |
| 2.1.14. Tedavi.....                                              | 15  |
| 2.2. Bağırsak ve Otoimmünite .....                               | 22  |
| 2.2.1. Bağırsak Bariyerinin Yapısı.....                          | 22  |
| 2.2.2. Geçirgen Bağırsak ve Otoimmünite.....                     | 23  |
| 2.2.3. Zonulin .....                                             | 25  |
| 3. MATERYAL VE METOT .....                                       | 29  |
| 3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçimi.....                    | 29  |
| 3.1.1. Çalışma Protokolü.....                                    | 30  |

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 3.1.2. İstatiksel Analiz..... | 30 |
| 4. BULGULAR.....              | 32 |
| 5. TARTIŞMA .....             | 43 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....     | 53 |
| KAYNAKLAR .....               | 54 |
| EKLER.....                    | 74 |
| EK-1. Etik Kurul Kararı ..... | 74 |



## TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalında uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında emeği olan, tüm bilgi ve tecrübelerini sabır ve içtenlik ile paylaşan, birlikte çok severek çalıştığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nihal Altunışık'a;

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, ihtisasımın her anında desteklerini gördüğüm, bugüne gelmemde büyük emekleri olan değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Serpil Şener'e, Doç. Dr. Dursun Türkmen'e ve kliniğimizden ayrılmış olan ve bulunduğu süre içerisinde engin klinik bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli hocam Sayın Doç. Dr. Gülbahar Saraç'a;

Tezimin fikir aşamasından itibaren olgunlaşması ve tamamlanmasına kadar olan süreçte bilgi ve deneyimlerini paylaşan Tıbbi Biyokimya Anabilim dalından Sayın Prof. Dr. Yusuf Türköz'e, tez çalışmamda emek ve katkılarını sunan Arş. Grv. Muhammed Mehdi Üremiş'e;

Tezimi hazırlamamda TTU-2021-2339 proje numarasıyla maddi yönden destekleyen İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne;

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte yol aldığım ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, servis ve poliklinik ekibindeki mesai arkadaşlarıma;

Üzerimde sonsuz emeği olan, sevgi ve dualarını hiçbir zaman esirgemeyen annem ve babama, herbirini ayrı ayrı çok sevdiğim kardeşlerime;

Her an yanımda olan, beni her zaman destekleyen, gülüşüyle bana yaşam sevinci veren canım eşim Çağla'ma, hayatımda neşe ve umut kaynağı olan biricik kızım Damla'ya;

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Selami Arslan

Malatya, 2022

## ÖZET

### **Vitiligo Hastalarında Bağırsak Permeabilitesinin Serum Zonulin Düzeyi ile Değerlendirilmesi ve İnflamatuvar Sitokinler, Oksidatif Stres Belirteçleri ile Korelasyonu**

**Amaç:** Vitiligo, deride depigmente maküller ile seyreden edinsel bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde otoimmünite ve oksidatif stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bazı otoimmün hastalıklarda bağırsak geçirgenliğinde artışın olduğu ve bu durumun hastalığın ortaya çıkmasında önemli bir etken olduğu kanıtlanmıştır. Bağırsak geçirgenliğini ölçen yöntemlerden biri de bağırsaktaki sıkı bağlantıların fizyolojik modülatörü olan zonulin seviyelerinin incelenmesidir. Bu çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubunda zonulin düzeylerine bakarak vitiligo hastalığında bağırsak geçirgenliğini değerlendirmeyi amaçladık. Aynı zamanda inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres belirteçleri ve LPS düzeyleri ile zonulinin korelasyonunu incelemeyi amaçladık.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamıza 41 vitiligo hastası ve 41 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta grubunun yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ailede vitiligo öyküsü ve VASI skorları kaydedildi. Sağlıklı gönüllüler de, hasta grubuyla yaş ve cinsiyet olarak benzer dağılımda olmasına dikkat edilerek seçildi. Hasta ve kontrol grubundan venöz kan örnekleri alınarak zonulin, LPS, IL-6, TNF- $\alpha$  ve oksidatif stres belirteçleri düzeyleri incelendi.

**Bulgular:** Hasta grubun zonulin ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Zonulin düzeyi ile IL-6, TNF- $\alpha$  ve LPS düzeyleri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Hasta grubun TNF- $\alpha$  ve LPS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir düzeyde yüksek saptanırken IL-6 düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunda plazmada bakılan oksidatif stres belirteçleri düzeyi açısından anlamlı bir fark saptamadık. Hasta grubunda kontrol grubuna göre eritrositlerde incelenen GSH, NO, TAS düzeyleri düşük, MDA düzeyi yüksek saptanırken; MPO, TOS, OSI düzeyleri açısından ise anlamlı bir fark saptamadık.

**Sonuç:** Vitiligo hastalığında, serum zonulin seviyesinin yükseldiğini ve bağırsak geçirgenliğinin arttığını düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Bağırsak geçirgenliği, oksidatif stres, vitiligo, zonulin

## ABSTRACT

### **Evaluation of Intestinal Permeability by Serum Zonulin Level in Vitiligo Patients and Its Correlation with Inflammatory Cytokines, Oxidative Stress Markers**

**Aim:** Vitiligo is an acquired disease with depigmented macules on the skin. It is known that autoimmunity and oxidative stress play an important role in the pathogenesis of the disease. It has been proven that there is an increase in intestinal permeability in some autoimmune diseases and this is an important factor in the emergence of the disease. One of the methods to measure intestinal permeability is to examine the levels of zonulin, a physiological modulator of tight junctions in the intestine. In this study, we aimed to evaluate intestinal permeability in vitiligo disease by looking at zonulin levels in the patient and healthy control group. At the same time, we aimed to examine the correlation of zonulin with inflammatory cytokines, oxidative stress markers and LPS levels.

**Material and Method:** 41 vitiligo patients and 41 healthy volunteers were included in our study. Age, gender, disease duration, family history of vitiligo and VASI scores of the patient group were recorded. Healthy volunteers were selected by paying attention to the fact that they were similar in age and gender with the patient group. Venous blood samples were taken from the patient and control groups, and the levels of zonulin, LPS, IL-6, TNF- $\alpha$  and oxidative stress markers were examined.

**Results:** The mean zonulin level of the patient group was found to be statistically significantly higher than the control group ( $p < 0.05$ ). A positive and statistically significant correlation was found between zonulin level and IL-6, TNF- $\alpha$  and LPS levels ( $p < 0.05$ ). While the TNF- $\alpha$  and LPS levels of the patient group were found to be significantly higher than the control group, there was no significant difference in IL-6 levels. We did not detect a significant difference in the level of oxidative stress markers in the plasma of the patient and control groups. While the GSH, NO, TAS levels in the erythrocytes were lower and MDA levels were higher in the patient group compared to the control group; We did not find any significant difference in MPO, TOS, and OSI levels.

**Conclusion:** We think that in vitiligo disease, serum zonulin level rises and intestinal permeability increases.

**Key Words:** Intestinal permeability, oxidative stress, vitiligo, zonulin

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                               |                                                  |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>5-FU</b>                   | : 5-Florourasil                                  |
| <b>Å</b>                      | : Angstrom                                       |
| <b>AIRE</b>                   | : Autoimmune Regulator Gene                      |
| <b>AIS</b>                    | : Autoimmune Susceptibility                      |
| <b>AJ</b>                     | : Adherent Junction                              |
| <b>AS</b>                     | : Ankilozan Spondilit                            |
| <b>cAMP</b>                   | : Siklik adenozin monofosfatı                    |
| <b>CTLA-4</b>                 | : Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4               |
| <b>DAMP</b>                   | : Hasarla İlişkili Moleküler Örgüler             |
| <b>DH</b>                     | : Dermatitis Herpetiformis                       |
| <b>DM</b>                     | : Diyabetes Mellitus                             |
| <b>DUVB</b>                   | : Dar Bant Ultraviyole B                         |
| <b>EGFR</b>                   | : Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörünü           |
| <b>ELISA</b>                  | : Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay              |
| <b>GSH</b>                    | : Redükte Glutasyon                              |
| <b>Hb</b>                     | : Hemoglobilin                                   |
| <b>HLA</b>                    | : Human Lökosit Antijen (İnsan Lökosit Antijeni) |
| <b>HP</b>                     | : Haptoglobulin                                  |
| <b>Hsp70</b>                  | : İndüklenebilir Isı Şoku Proteini 70            |
| <b>IFN<math>\gamma</math></b> | : İnterferon Gamma                               |
| <b>IL</b>                     | : İnterlökin                                     |
| <b>ILC1</b>                   | : Type 1 Innate Lymphoid Cell                    |
| <b>JAK</b>                    | : Janus Kinaz                                    |
| <b>kDa</b>                    | : Kilodalton                                     |

|                                |                                                      |
|--------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>LPS</b>                     | : Lipopolisakkarit                                   |
| <b>MART-1</b>                  | : T Hücreleri Tarafından Tanınan Melanom Antijeni-1  |
| <b>MBEH</b>                    | : Monobenzil Eter Hidrokinon                         |
| <b>MDA</b>                     | : Malondialdehid                                     |
| <b>MOP</b>                     | : Metoksipsoralen                                    |
| <b>MPO</b>                     | : Miyeloperoksidaz                                   |
| <b>NALP1</b>                   | : NACHT Leucine Rich Repeat Protein                  |
| <b>NK</b>                      | : Doğal Öldürücü                                     |
| <b>NO</b>                      | : Nitrik Oksit                                       |
| <b>NSV</b>                     | : Non Segmental Vitiligo                             |
| <b>OSI</b>                     | : Oksidatif Stres İndeksi                            |
| <b>PAH</b>                     | : Periferik Arter Hastalığı                          |
| <b>PAR2</b>                    | : Proteazla Aktive Edilmiş Reseptör 2                |
| <b>PCK-<math>\alpha</math></b> | : Protein Kinaz C Alfa                               |
| <b>PD-1</b>                    | : Programmed Cell Death 1                            |
| <b>PF2A</b>                    | : Prostaglandin F2 Alfa Analogları                   |
| <b>PTPN22</b>                  | : Protein Tyrosine Phosphatase, Non Receptor Type 22 |
| <b>PUVA</b>                    | : Psöralen Ultraviyole A                             |
| <b>PUVASOL</b>                 | : Psöralen + Doğal Güneş Işığı                       |
| <b>ROS</b>                     | : Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)  |
| <b>SLEV-1</b>                  | : Systemic Lupus Erythematosus Vitiligo-Related-1    |
| <b>SV</b>                      | : Segmental Vitiligo                                 |
| <b>TAS</b>                     | : Total Antioksidan Status                           |
| <b>TJ</b>                      | : Tight Junction (Sıkı Bağlantı)                     |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör Nekroz Faktörü-Alfa                          |
| <b>TOS</b>                     | : Total Oksidan Status                               |

|             |                                             |
|-------------|---------------------------------------------|
| <b>Treg</b> | : Regulator T Hücresi                       |
| <b>UV</b>   | : Ultraviyole                               |
| <b>VASI</b> | : Vitiligo Alan Şiddeti İndeksi             |
| <b>VES</b>  | : Vitiligo Yaygınlık Skoru                  |
| <b>VETF</b> | : Avrupa Vitiligo Hastalık Grubu Skorlaması |
| <b>Zot</b>  | : Zonula Occludens Toksini                  |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil No                                                                                        | Sayfa No |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Şekil 2.1. Gliadinin bağırsak epitel hücrelerinden zonulin salınımına yol açma mekanizması..... | 26       |
| Şekil 4.1. Eritrosit GSH grafiği .....                                                          | 34       |
| Şekil 4.2. MDA (Eritrosit) grafiği .....                                                        | 34       |
| Şekil 4.3. NO grafiği.....                                                                      | 35       |
| Şekil 4.4. Total Antioksidan Kapasite (Eritrosit) grafiği.....                                  | 35       |
| Şekil 4.5. LPS Plazma grafiği.....                                                              | 36       |
| Şekil 4.6. TNF- $\alpha$ (plazma) grafiği .....                                                 | 36       |
| Şekil 4.7. Zonulin (plazma) grafiği.....                                                        | 37       |
| Şekil 4.8. Hastalık (Vitiligo) tanısında zonulin için ROC eğrisi .....                          | 38       |
| Şekil 4.9. Zonulin ile IL-6 korelasyon grafiği .....                                            | 40       |
| Şekil 4.10. Zonulin ile LPS korelasyon grafiği .....                                            | 40       |
| Şekil 4.11. Zonulin ile TNF- $\alpha$ korelasyon grafiği .....                                  | 41       |

## TABLolar DİZİNİ

| <b>Tablo No</b>                                                                                          | <b>Sayfa No</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> Vitiligo sınıflandırılması.....                                                        | 10              |
| <b>Tablo 2.2.</b> Vitiligo ayırıcı tanıları.....                                                         | 14              |
| <b>Tablo 4.1.</b> Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi .....                            | 32              |
| <b>Tablo 4.2.</b> Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi .....                      | 33              |
| <b>Tablo 4.3.</b> Hasta grupta yaş, hastalık süresi ve VASİ skoru ile zonulin korelasyonu ....           | 38              |
| <b>Tablo 4.4.</b> Hasta grupta cinsiyet ve aile öyküsü varlığına göre zonulin<br>değerlendirilmesi ..... | 39              |
| <b>Tablo 4.5.</b> Hasta grupta zonulin ile çalışma parametrelerinin korelasyonları.....                  | 39              |
| <b>Tablo 4.6.</b> Kontrol grubunda zonulin ile çalışma parametrelerinin korelasyonları.....              | 42              |

# 1. GİRİŞ

Vitiligo etyopatogenezi net olarak belli olmayan, melanositlerin edinsel kaybına bağlı olarak klinikte keskin sınırlı depigmente veya hipopigmente makül, yamalar ile karşımıza çıkan bir hastalıktır (1). Prevalansı dünyada %0,5-1 arasında değişmektedir (2). Etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılmamış olup genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Otoimmün, oksidatif stres, biyokimyasal, nöral ve melanosit ayrılma teorileri öne sürülmüştür; bunlardan en çok desteklenenler otoimmün ve oksidatif stres teorileridir (1, 3).

Yapılan son çalışmalarda, bağırsak geçirgenliğindeki artışın otoimmün, alerjik ve metabolik hastalıkların gelişiminde önemli bir rolü olduğu görülmüştür (4). Bağırsaklar, besinlerin sindirim ve emilimi ile su ve elektrolit homeostazisi yanı sıra mukozal bariyer aracılığı ile vücuda yabancı çevresel antijenlerin girişinin önlenmesinde de anahtar rol oynar (4). Bağırsak epitelinde bulunan sıkı bağlantılar (tight junctions) bağırsak epitelindeki parasellüler geçişte önemli rol oynamaktadır (5). Sıkı bağlantıların fizyolojik modülatörü olan zonulin mukozal bağırsıklıkta rol oynar. İntestinal bariyerde oluşan sorunlarda bağırsak geçirgenliği artışı ile kan zonulin seviyeleri de artar. Artmış bağırsak geçirgenliği ile normalde bağırsaktan kana geçemeyen antijenlerin geçişi olmakta ve bunun sonucunda kendi öz antijenlerine karşı tolerans kaybı ile otoimmün hastalıklara zemin oluşmaktadır (4).

Birçok otoimmün hastalıkta artmış bağırsak geçirgenliği olduğu kanıtlanmıştır. Literatürde henüz vitiligo hastalığında bağırsak geçirgenliği ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmamızda vitiligo hastalığında bağırsak geçirgenliğini kan zonulin düzeyi ile saptamak ve hastalığın etyopatogenezine, geliştirilebilecek yeni tedavi seçeneklerine ışık tutmayı amaçladık.

Ayrıca zonulin düzeyi ile İnterlökin (IL)-6, Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi bazı proinflatuvar sitokinlerin, bakteriyel endotoksin olan Lipopolisakkaritin (LPS) ve vitiligo patogenezinde yer aldığı düşünülen oksidatif stresin bazı belirteçlerinin korelasyonunu incelemeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Vitiligo**

Vitiligo yaşamın herhangi bir zamanında ortaya çıkabilen, değişik ebat ve sayıda, belirgin sınırlı, süt beyazı renkte yamalar şeklinde görülen, melanosit yıkımı ile karakterize kazanılmış bir deri hastalığıdır (3, 6). Hastalık nadiren konjenital olarak karşımıza çıkabilir.

#### **2.1.1. Tarihçe**

Vitiligo çok uzun zamandır bilinen ve milattan önceki zamanlardan beri eserlerde bahsedilen bir hastalıktır. Hastalığın beyaz renkli makülleri birçok eserde anlatılmıştır. Milattan önce 1500 yıllarında Mısır Ebers papirüslerinde vitiligo makülleri ve lepradan bahsedilmiştir (7). Yine milattan önce 1000-1500 yıllarında Hint metni olan Atharvaveda'da beyaz renkli maküllere değinilmiştir (8). Hint eserlerinde beyaz yamaları belirtmek için kilas ve palita kelimeleri kullanılmış. Budizmin kutsal kitabı Vinay Patika'da kilası bulunan kişilerin papaz olamayacağı, hint kutsal kitabı Manusmriti'de svitra kelimesi deride yaygın beyazlaşma için kullanılmış ve bu kişilerin saygı görmeyi hak ketmediklerinden bahsedilmiş, müslümanların kutsal kitabı Kuran-ı kerimde ise İsa peygamberin iyileştirdiği derideki beyazlıklardan baras kelimesi olarak bahsedildiği bilinmektedir (9).

Vitiligo, latince leke veya hata anlamına gelen vitium kelimesinden köken almaktadır ve latince bilinen anlamıyla vitiligodan ilk olarak milattan sonra birinci yüzyılda Romalı hekim Celsus'un De Medicina adlı eserinde bahsedilmiştir (10, 11).

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

En sık görülen pigmentasyon bozukluğu olan vitiligonun dünya genelindeki prevalansı %0,5-1 arasındadır (12). Hastalığın görülmesi açısından cinsiyet ve ırk ayrımı saptanmamıştır. Her yaşta görülebilmesine karşın olguların yarısından fazlası 30 yaşından önce karşımıza çıkmaktadır (13).

### 2.1.3. Genetik

Vitiligo, çoklu genetik risk faktörlerinin ve çevresel tetikleyicilerin eşzamanlı katkılarıyla ortaya çıkan bir hastalıktır (14). Günümüzde vitiligo olarak bilinen hastalık ilk olarak 1765'te Claude Nicolas Le Cat tarafından tanımlanmıştır (15). Hastalığın genetik bir bileşeninin olduğu da Stüttgen (16) ve Teindel (17) tarafından aynı anda vitiligodan etkilenen çok sayıda akrabası olan toplam sekiz aileyi 1950 yılında bildirmesiyle düşünülmüştür. Mohr, Siemens ve Vogel genetik faktörlerin önemli bir rolüne işaret ederek vitiligodan etkilenen ikiz çiftleri bildirdi (18, 19). Vitiligonun resmi genetik epidemiyolojik çalışmaları çok daha sonra yapıldı. Bu çalışmalarda poligenik, çok faktörlü bir model desteklendi. Avrupa kökenli beyazlarda yapılan bir çalışmada monozigotik ikizlerde vitiligo konkordansının %23 olduğu bulunmuş ve vitiligo patogenezinde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin önemi vurgulanmıştır (20). Yine aynı çalışmada vitiligo sıklığının erkeklerde ve kadınlarda eşit olması, çoğu vitiligo klinik vaka serisinde bulunan kadın cinsiyet yanlılığını ortadan kaldırmıştır. Ayrıca yapılan bir diğer çalışmada vitiligodan etkilenen çok sayıda akrabası olan vakalarda aile öyküsü olmayanlara göre daha erken başlangıç yaşı, daha fazla deri yüzey alanı tutulumu ve otoimmün hastalıkların daha sık görülmesi genlerin bu vakalarda vitiligo riskine daha fazla katkıda bulunduğunu düşündürmüştür (21). Vitiligonun otoimmün kökeni ve otoimmün hastalıklar ile bağlantısına ait ilk işaretler 1855 yılında Addison hastalığının raporlanmasına dayanır. Daha sonradan yapılan birçok çalışma, otoimmün tiroid hastalıkları, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, erişkin başlangıçlı tip-1 diyabetes mellitus (DM) gibi otoimmün hastalıkların vitiligoya eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu otoimmün hastalıkların vitiligosu bulunan kişilerin birinci derece akrabalarından vitiligo eşlik etmeyenlerde de artan sıklıkta görülmesi bu hastalıkların vitiligo ile bazı genetik temelleri paylaştığını gösterir (21). 1960 ve 1970'lerde ABO, haptoglobulin, eritrosit enzimleri ve çeşitli serum proteinleri vitiligo için genetik belirteç olarak test edildi ve negatif sonuç verdi. 1970'lerden başlayarak belirsiz ve çelişkili bulgularla vitiligoda İnsan Lökosit Antijenlerinin (HLA) çok sayıda analizleri rapor edilmiştir. Daha sonra vitiligonun diğer birçok aday gen ile genetik ilişkisi araştırılmış ve rapor edilmiştir. Yapılan genetik çalışmalarda HLA genlerinden A2, DR4, DR7 ve DQB1 ile vitiligo arasında ilişki saptanmıştır (3, 22). Vitiligo gelişiminde yatkınlığa neden olduğu düşünülen diğer genler ise AIS1(FOXD3) (autoimmune susceptibility 1), AIS 2, AIS 3,

CAT (catalase), PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22), CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte antigen 4), NALP1 (SLEV-1) (NACHT leucine rich repeat protein) (systemic lupus erythematosus vitiligo-related-1), AIRE (Autoimmune regulator gene)'dir (3).

#### **2.1.4. Etyopatogenez**

Vitiligo patogenezi henüz tam olarak açıklanamayan bir hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik olarak yatkın kişilerde çevresel tetikleyicilerin etkisi ile hastalıklı deride melanosit kaybı oluşmaktadır. Bu melanosit kaybını açıklamak için birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlardan en çok kabul görenler; otoimmün, oksidatif stres ve nöral teoridir.

#### **Otoimmün teori**

Vitiligoya birçok otoimmün hastalığın eşlik edebilmesi, yapılan çalışmalarda hastalıklı deri alanında inflamatuvar reaksiyonun saptanması ve hastalığın immunsupresif tedaviyle gerilemesi otoimmün teoriyi desteklemektedir. Yine vitiligo hastalarının birince derece yakınlarında otoimmün hastalıkların daha sık görülmesi de bu teoriyi desteklemektedir (23, 24). Jeneralize vitiligo ile otoimmün hastalıkların aynı genetik yatkınlık lokuslarına sahip olduğu da yapılan son genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında saptanmıştır (25).

Vitiligo hastalığında doğal ve adaptif immunitenin ortak etkisi bulunmaktadır (26). Vitiligoda doğal immünite oksidatif stres ile adaptif immünite arasındaki boşluğu doldurur. Doğal immünite hücrelerinin aktivasyonunun, melanositlerden ve muhtemelen keratinositlerden salınan eksojen veya endojen olarak indüklenen stres sinyallerini algılayarak vitiligoda erken gerçekleşmesi muhtemeldir (27, 28). Doğal immünite sisteminin bir düzenleyicisi olan NALP1'deki vitiligo duyarlılığı ile genetik değişiklikler arasında bir ilişki vardır (29). Vitiligolu hastaların cildindeki genomik ekspresyon analizi, özellikle doğal öldürücü(NK) hücreler olmak üzere vitiligo cildindeki melanositlerin yerel mikro-ortamında anormal derecede yüksek doğal immunitenin altını çizmiştir. Gerçekten de, NK hücrelerin vitiligolu hastaların klinik olarak normal cildine sızdığı bulunmuştur, bu da NK hücrelerin melanosit stresine erken yanıt verdiğini düşündürmektedir (27). Ayrıca, vitiligolu hastaların kanında ve vitiligo hastalarının lezyonsuz derisinde interferon-gama (IFN $\gamma$ ) üreten tip-1 doğuştan gelen lenfoid hücrelerin (NK ve ILC1(Type 1 Innate lymphoid cells)) varlığının arttığı

bulunmuştur (30). İnsan melanositlerinin, kimyasal olarak indüklenen strese yanıt olarak eksozomlar salgıladığı saptanmıştır. Bu eksozomlar, melanosit spesifik antijenler, miRNA'lar, ısı şoku proteinleri ve hasarla ilişkili moleküler örgüler (DAMP) olarak hareket eden diğer proteinleri içerir (28, 31). Eksozomlar, stresli melanositler ile doğal immun sistem arasındaki iletişimin aracısı gibi görünüyor. Bu eksozomlar, yakındaki dendritik hücrelere vitiligo hedef antijenleri iletir ve bunların olgunlaşmasına, etkili antijen sunan hücrelere dönüşmesini sağlar. İndüklenebilir ısı şoku proteini 70(Hsp70)'in, bir fare modelinde dendritik hücreleri, lenfoid dokulardaki T hücrelerine melanosit spesifik antijenleri sunmaya teşvik ederek vitiligo patogenezinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (32). Bunun, melanositlerin T hücre aracılı otoimmün yıkımına yol açan doğal ve adaptif immünite arasındaki anahtar bağlantı olduğu öne sürülmüştür (33, 34).

Hem hümmoral hem de hücrel immünite bu yanıtta rol almaktadır ve bazı sitokinlerin daha etkin bir şekilde bu inflamasyonda bulundukları bilinmektedir (35). Vitiligoda melanosite karşı antikor gelişimi konusunda yapılan çalışmalarda hücre yüzey pigment antijenine, intraselüler hücre antijenine ve normal doku antijenlerine karşı antikorlar tespit edilmiştir (36, 37). Vitiligoda melanosit antijenlerinden tirozinaz, tirozinaz ilişkili protein 1 ve 2, glikoprotein 100, T hücreleri tarafından tanınan melanom antijeni-1 (Melanoma Antigen Recognised by T-cells, Melan-A/MART-1) ve melanosit konsantre edici hormon-1 reseptörüne karşı antikor varlığı bildirilmiştir. Bu antikorlar melanositlerin yıkımında rol oynamaktadır (3, 38). Bu antikorlar kültüre melanositlerin yıkımını kompleman aracılı lizis ve antikor bağımlı hücrel sitotoksikite aracılığıyla uyabildiği gösterilmiştir (39, 40).

Yapılan birçok çalışmada vitiligo lezyonuna yakın deri alanlarının dermoepidermal bileşkesinde CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin varlığını göstererek hücrel aracılı immün sistemin aktif bir rolü olduğu gösterilmiştir (41). Sitotoksik CD8+ T hücreler melanosit yıkımında aktif görev yapmakta ve vitiligoda otoimmünitenin efektör kolunu oluşturmaktadır. Vitiligo hastalarının kan ve derilerinde otoreaktif melanosit spesifik sitotoksik CD8+ T hücreler artmış sayıda bulunmuştur (42). Yapılan bir çalışmada vitiligo hastalarının periferik kanında Melan-A/MART-1'e spesifik CD8+ T hücre sayısında artış saptanmış olup; bu artış hastalık aktivitesiyle de korele bulunmuştur (43). Aktif ve stabil vitiligoda dokuda yerleşmiş, fonksiyonel CD8+ hafıza T hücreleri bulunmuştur ve stabil hastalıkta dokuda kalanların hastalık

reaktivasyonunda rol alabileceği düşünülmektedir (44). CD8+T hücrelerin yanında CD4+ regülatör T (Treg) hücrelerinde vitiligo patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Periferik kanda Treg hücrelerin azalması ve bu hücrelerin bozulmuş fonksiyonel aktivitelerinin melanositlere karşı hasarı arttırdığı gösterilmiştir (45, 46).

Vitiligo lezyonlarında TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10 ve IL-17'nin ekspresyonunda artış gösterilmiştir (47). IFN- $\gamma$ 'nın uyardığı kemokin CXCL10 ve onun reseptörü CXCR3 vitiligo hastalarının kan ve derilerinde eksprese edilmekte ve T hücrelerin dolaşımından deriye gelmesinde görev almaktadır (48). Ayrıca vitiligo hastalarının lezyonlu derilerinde daha yoğun ve difüz JAK1 ekspresyonu izlenmiştir. Vitiligoda IFN bağlı reseptör kompleksi JAK-STAT yolu aracılığı ile bazı genlerin transkripsiyonel aktivasyonuna neden olmaktadır (49).

### **Nöral teori**

Melanositler ve sinir sistemi ortak embriyolojik tabakadan köken almaktadır. Bu nedenle nörolojik hastalıklar ve pigmentasyon bozukluklarının birlikte görülmesi beklenen bir durumdur. Nöral hipoteze göre sinir sonlanmalarından salınan nöropeptidler, katekolaminler ve onların metabolitleri veya genel olarak artmış sempatik sistem aktivitesi melanosit hasarlanmasına neden olmaktadır (50). Bu hipoteze dayanak oluşturan durumlar; sinir yaralanması olan hastalarda denerve alanlardaki deride vitiligonun ortaya çıkması, klinik olarak segmental vitiligonun varlığı, vitiligolu alanlarda artmış adrenerjik aktivite göstergesi olan terleme artışı ve vazokonstriksiyonun olması, hayvan modellerinde sinir lifleri kesilince depigmentasyon oluşmasıdır (9).

### **Oksidatif stres (biyokimyasal) teorisi**

Oksidatif stres teorisine göre endojen veya eksojen uyaranlar sonucunda hücrelerde oksidatif stres artışı olmakta ve oksidan-antioksidan dengesi bozulması sonucunda serbest oksijen radikallerinde (Reactive Oxygen Species, ROS) artış ile melanositlerde hasar meydana gelmektedir. Vitiligolu hastaların derilerinde epidermal hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) seviyesinin yüksek, hücreleri oksidatif hasardan korumada kritik enzim katalaz seviyesinin düşük olduğu tespit edilmiştir (51). Vitiligo hastalarında oksidatif strese karşı koruyucu rolü bulunan glutatyon peroksidaz aktivitesi de düşük bulunmuştur (52). Yine kalsiyum ile allosterik negatif kontrol altında olan ve oksidatif strese karşı hücreyi koruyan tiyoredoksin redüktaz enziminin melanositlerde artan hücre içi kalsiyum ile inhibe olduğu gösterilmiştir (53, 54). Tüm bu durumlar

oksidan-antioksidan dengenin oksidatif stres artışı lehine kaydığını göstermektedir. Yapılan son çalışmalarda oksidatif stres artışı ve otoimmünitenin vitiligo patogenezinde birbirini tamamlayıcı olduğu üzerinde durulmuştur. Oksidatif stres artışı ile çeşitli otoantijenlerin yapımının indüklendiği ve doğal immünite aracılığı ile bu otoantijenlerin kazanılmış immüniteye sunulup melanositlerin hasarlandığı düşünülmüştür (55, 56).

#### **Melanositoraji teorisi (Transepidermal melanosit kaybı)**

Gauthier ve arkadaşları sağlıklı deride tekrarlayan sürtünmeler ile melanositlerin ayrılmasının ve transepidermal olarak kaybının tetiklenip non-segmental vitiligoya neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (57). Bu ayrılmanın, sürtünme ve travmalara daha çok maruz kalan bölgeler olan ekstremiteler ve göz kapaklarına daha fazla olduğu, bu yüzden lezyonların buralarda daha çok görüldüğü ileri sürülmüştür (50). Bu durum aynı zamanda vitiligo hastalığında köbner fenomeninin bir açıklaması olabilir. Melanositlerin transepidermal kaybına mekanik travmanın dışında mevcut otoimmün, nöral ve bozulmuş antioksidan mekanizmaların da etki edebileceği belirtilmiştir.

#### **Konverjans teorisi (Birleşik teori)**

Etyopatogeneizde rol oynayan faktörlerin hiçbirinin tek başına açıklayıcı olmadığı ve tüm teorilerin patogeneze bir miktar da olsa, katkıda bulunabileceğini savunan teoridir. Bu teoriye göre stres durumu, toksik birleşiklerin birikimi, enfeksiyon, otoimmünite, genetik faktörler, değişmiş hücresel çevre ve bozulmuş melanosit migrasyonu gibi bir çok faktörün etyopatogeneizde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (58).

#### **2.1.5. Tetikleyici Faktörler**

Vitiligo hastalığında etyopatogeneizde birçok faktör savunulmuştur. Hastalığı başlatıcı veya arttıran fiziksel travmalar, emosyonel stres, cerrahi veya medikal tedaviler, beslenme alışkanlığı, malnutrisyon veya vitamin eksiklikleri gibi birçok faktör savunulmuştur (59, 60). Bu faktörler aynı zamanda etyopatogeneizde rol alan mekanizmalara da dayanak noktası olmaktadır.

Monobenzen eter hidrokinon, rododendrol, 4-tert-bütilfenol ve 4-tert-bütilkatekol gibi fenol türevleri, kalıcı saç boyaları gibi kimyasal maddelere bağlı bildirilmiş vitiligo vakaları vardır (61-63). Tek başına bu maddelere temasın yeterli olmayıp aynı zamanda vitiligo yatkınlığının da olması gerektiği de vurgulanmıştır.

Emosyonel stres, 233 hastadan oluşan bir grup ile yapılan çalışmada tetikleyici faktör olarak % 60 oranında saptanmıştır (64).

Vitiligo lezyonları kesi, abrazyon, sürtünme, ısı, basınç, ultraviyole gibi fiziksel travma veya yaralanmalar sonrasında ilgili bölgelerde ortaya çıkabilmektedir. Bu durum köbner fenomeni olarak bilinmektedir (60). Bu durum aynı zamanda cerrahi operasyon, radyoterapi, lazer tedavileri, güneş yanıkları sonrasında ortaya çıkan vitiligoyu da açıklamaktadır.

Medikal tedaviler sonrasında ortaya çıkan vitiligo hastalıkları bildirilmiştir. İnfliksımab, nivolumab ve pembrolizumab gibi PD-1 inhibitörleri (programed cell death 1) gibi ilaçlara bağlı bildirilmiş vitiligo vakaları mevcuttur (65, 66).

#### **2.1.6. Klinik**

Vitiligoda lezyonlar normal deri ile çevrili, tebeşir beyazı renkte, keskin sınırlı makül ve yamalar ile karakterizedir. Lezyonlar genellikle asemptomatik olup, bazen kaşıntı eşlik edebilir. Özellikle vitiligonun aktif olduğu dönemlerde veya inflmatuvar tipinde kaşıntı semptomu eşlik etmektedir. Lezyon sınırları genellikle konveks olup, merkezden periferiye doğru genişleyen bir büyüme paterni izlenmektedir. Lezyonların büyüklüğü birkaç milimetreden çok büyük santimetrekarelik büyüklüğe ulaşabilir. Koyu ten rengindeki hastalarda vitiligo yamaları belirgin olup kolay farkedilirken beyaz tenli hastalarda bu lezyonların inspeksiyon ile fark edilmesi bazen güç olabilmektedir. Bu hastalarda wood ışığı ile muayene lezyonların kolay saptanmasında oldukça yardımcı bir yöntemdir.

Vitiligo lezyonlarının olduğu bölgede kıllarda beyazlaşma (lökotrişi) bazı hastalarda beklenen bir durumdur.

Vitiligo, vücudun herhangi bir yerinde görülebilmekle birlikte çoğunlukla yüz, ellerin dorsal yüzü, meme uçları, aksilla, umblikus, sakrum, inguinal bölge ve anogenital bölgelere yerleşir. Bu bölgeler normalde vücudun daha hiperpigmente olabilen alanlarıdır. Yüze yerleşen vitiligo, sıklıkla göz ve ağız çevresini periorifisyel olarak tutar. Ekstremitelere yerleştiğinde ise sıklıkla diz, dirsek, el bileğinin fleksör yüzleri ve parmaklar etkilenir. Vitiligo daha nadiren palmoplantar bölge, dudaklar ve oral mukozayı da etkilemektedir.

Vitiligo hastalığında köbner fenomeni olduğundan fiziksel travmalara sık maruz kalan alanlara yerleşmeyi tercih eder. Tekrarlayan travmalar sonucu el, ayak dorsumları ve kemik çıkıntıların üzerleri etkilenebilirken, kıyafet, kemer, yakalık gibi aksesuarlardan kaynaklanan basınç nedeni ile omuz, boyun ve bel bölgeleri de etkilenebilmektedir. Tekrarlayan sürtünmeye bağlı olarak kasık, koltukaltı ve anogenital bölgelerde de lezyonlar oluşabilir.

#### **2.1.7. Klinik Sınıflandırma**

Vitiligonun güncel sınıflandırması 2011 yılında gerçekleştirilen ‘Vitiligo ile İlgili Genel Konular Konsensusu Konferansı (The Vitiligo Global Issues Consensus Conference)’ nda yapılmıştır. Bu konsesusa göre segmental olmayan vitiligo (NSV), segmental vitiligo (SV) ve karışık (mikst) tip vitiligo olmak üzere üç ana grup olarak tanımlanmıştır (67). Yaygın tip ve akrofasiyal tip vitiligo en sık görülen alt gruptur. Mikst tip vitiligo SV ve NSV’nin aynı hastada bir arada olması şeklinde tanımlanmış olup NSV grubuna dahil edilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre SV diğer vitiligo gruplarından ayrı bir grup olarak sınıflandırılmıştır. Diğer bir deyişle vitiligo terimi tüm segmental olmayan vitiligo formları için önerilen genel bir terim olarak tanımlanmıştır. Uzun süreli fokal vitiligo ve mukozal tek odaklı vitiligo tipleri ise sınıflandırılmayan vitiligo grubuna dahil edilmiştir (Tablo 2.1’de).

Bu sınıflandırma klinik bulgulara dayanılarak yapılmıştır. Prognoz açısından ve tedavi yaklaşımları açısından bazı farklılıklar olması açısından önem taşımaktadır.

Segmental vitiligo tipik olarak hızlı bir progresyon şeklinde başlayıp 6-24 ay ilerleme gösterdikten sonra stabil bir döneme geçer (68). Çocuk hastalarda yetişkinlere göre daha sık görülür. Otoimmün hastalık ile birliktelik NSV’nin aksine SV’de beklenen bir durum değildir. Genellikle bir segment tutulumu görülürken ipsilateral veya kontrolateral vücut bölgesinde birden fazla dermatomal veya segmental tutulumlar eşlik edebilir. Baş bölgesi vakaların %50’sinden fazlasında tutulur ve en sık tutulan dermatom trigeminal sinir dermatomudur. Segmental vitiligoda lökotrişi NSV’ ya göre daha sık rastlanan bir durumdur. Ayrıca NSV’da gözlenebilen köbner fenomeni Segmental vitiligoda beklenen bir durum değildir (69).

Bu sık görülen tipler dışında daha az sıklıkta görülen klinik varyantlar da mevcuttur.

**Punktat Vitiligo:** Küçük, birbirinden ayrı duran, konfeti benzeri depigmente punktat maküller ile karakterize klinik formdur. 1-2 mm çapındaki maküllerin sayıları birkaç makülden yüzlerceye kadar olabilir, vücudun herhangi bir bölgesinde yerleşim gösterebilir (3).

**Trikrom Vitiligo:** Normal ve depigmente deri rengine ilaveten, ikisinin arasında üçüncü bir renk oluşturan hipopigmente renkte lezyonların olması durumunu tanımlar (70). Koyu deri tiplerinde daha belirgindir. Trikrom vitiligonun aktif vitiligonun yavaş yayılım gösteren bir varyantı olduğu düşünülmektedir (71).

**İnflamatuvar Vitiligo:** Depigmente yamaların sınır bölgelerinde eritemin mevcut olup bu bölgenin deriden kabarık olabildiği formdur. Kaşıntı eşlik edebilir (69).

**Kuadrikrom Vitiligo:** Normal, depigmente ve hipopigmente renklere ek olarak, perifoliküler alanlarda repigmentasyon alanlarının dördüncü bir renk olarak bulunmasını tanımlar. Koyu deri tipine sahip bireylerde daha belirgin olarak gözlenir.

**Pentakrom Vitiligo:** Vitiligo lezyonunda beyaz, bronz, açık kahverengi, koyu kahverengi, siyah olmak üzere beş rengin izlendiği durumu tanımlar (70).

**Tablo 2.1. Vitiligo sınıflandırılması**

|                                        |                        |                                                                                                                                   |
|----------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Segmental olmayan vitiligo(NSV)</b> | Jeneralize(Yaygın)     | Vücudun birden fazla bölgesinde, özellikle travma ve basınca maruz kalan alanlarda simetrik, depigmente makül ve yamalar görülür. |
|                                        | Akral/Akrofasiyal      | El, ayak ve yüz bölgesine sınırlı yerleşim gösterir.                                                                              |
|                                        | Mukozal                | Oral ve/veya genital mukoza tutulumuna deri tutulumu eşlik eder.                                                                  |
|                                        | Universal              | Vücut yüzey alanının %80-90'ının tutulumu ile karakterizedir.                                                                     |
| <b>Segmental vitiligo(SV)</b>          | Unisegmental           | Tek dermatomal alanda lokalize depigmente makül ve yamalar görülür. En sık görülen SV alt tipidir.                                |
|                                        | Bisegmental            | İki dermatomal alan tutulumu.                                                                                                     |
|                                        | Plurisegmental         | Çok sayıda dermatom alanında tutulum.                                                                                             |
| <b>Karışık tip vitiligo(MV)</b>        | SV ve NSV kombinasyonu | SV ve NSV lezyonları bir aradadır. Önce SV olarak başlar.                                                                         |
| <b>Sınıflandırılmayan</b>              | Fokal                  | Segmental dağılım göstermeyen izole depigmente lezyonlar mevcuttur. İki yıl süreyle NSV'ye dönüşüm görülmemelidir.                |
|                                        | Mukozal                | Tek mukozal alan tutulumu mevcuttur.                                                                                              |

### 2.1.8. Eşlik Eden Hastalık ve Bulgular

Vitiligo hastalığında deri ve deri dışı diğer sistemlerle ilişkili eşlik eden bazı bulgular ve hastalıklar bulunmaktadır. Vitiligo hastalarında lökotrişi veya poliozis rastlanan bir durumdur ve yapılan çalışmalarda %45'e varan oranlarda eşlik edebileceği bildirilmiştir. Depigmente kıllar vitiligo yaması üzerinde veya daha uzak bir alanda olabilmektedir. Hastalığın aktivitesi ile korelasyon göstermezken azalan folliküler melanosit rezervuarını göstermesi nedeniyle vitiligonun tedaviye dirençli olacağının bir işareti olarak kabul edilmektedir.

Halo nevüs ya da Sutton nevüs de genel popülasyona göre vitiligo hastalarında daha sık görülmektedir (72). Özellikle çoklu halo nevüs bulunması ve ailede otoimmün hastalık öyküsünün olması vitiligo veya diğer otoimmün hastalıklar açısından artmış bir riske işaret olarak değerlendirilmiştir (73).

Vitiligo hastalarında melanom ve melanom dışı deri kanseri riski normal popülasyona göre düşük olarak saptanmıştır (74). Ayrıca melanom hastalarında vitiligo benzeri depigmente makül oluşumu tümöre karşı immün cevabın bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve prognoz açısından iyi bir işaret olarak kabul edilmektedir (75).

Vitiligonun, otoimmün hastalıklar ile ilişkisi oldukça iyi bilinmektedir. Özellikle otoimmün tiroid hastalıkları ile birliktelik oldukça sık görülmektedir. Yine alopesi areata, diyabetes mellitus, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Addison hastalığı, İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, Sjögren sendromu, dermatomiyozit ve skleroderma gibi birçok otoimmün hastalık vitiligoya eşlik edebilmektedir.

Melanositler epidermis dışında göz, iç kulak, meninks gibi diğer vücut bölgelerinde de bulunur. Bu sebepten ötürü göz ve kulak ile ilgili bulguların da vitiligoya eşlik edebileceği beklenen bir durumdur. İris, siliyer cisim ve koroid pleksusdan oluşan gözün üvea tabakası ve retina pigment epiteli melanosit içermektedir. Vitiligo hastalarında yapılan çalışmalarda semptomatik oftalmolojik bir sorun teşkil etmemesine rağmen %40'a varan koroidal anomaliler ve %5 oranında da iritis saptanmıştır (3). Ayrıca, vitiligo hastalarında üveit insidansında ve üveiti olan hastalarda da vitiligo insidansı beklenenden yüksek saptanmıştır (76). İç kulakta stria vaskularis, kıl hücreleri, endolenfatik kese ve vestibular organda melanositler

mevcuttur. Yapılan bir meta-analizde vitiligo hastalarında sensörinöral işitme kaybı olasılığının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (77).

Vogt–Koyanagi–Harada Sendromu, Alezzandrini sendromu ise vitiligonun eşlik ettiği sendromik hastalıklardır.

Vitiligo, doğrudan fiziksel bozulmaya neden olmayan psikodermatolojik bozukluklardan biri olmasına rağmen, kozmetik olarak şekil bozukluğuna yol açarak günlük hayatta ciddi psikolojik sorunlara yol açmaktadır. Fiziksel görünüm, açıkta kalan ciltte ve tüm vücutta beyaz lekelerin ilerlemesi dışlanma, sosyal kısıtlanma, diyet kısıtlamaları, iş bulmada zorluk gibi bir dizi endişe ve sorunlara sebep olmaktadır. Bu durum özellikle koyu ten rengine sahip kişi ve ırklarda daha belirgindir. Kronik dermatozların görünürlüğü göz önüne alındığında, stigmatizasyon vitiligo hastalarında günlük yaşamın bir parçası haline gelir ve bu da psikososyal strese ve nihayetinde depresyona yol açabilir (78, 79). Vitiligonun kronikliği, görünürlüğü ve nükseden doğası, yaşam kalitesini ve baş etme yeteneğini bozar (80). Yapılan bir meta-analizde vitiligo hastalarında anksiyete prevalansı %35.8 olarak saptanmıştır (81).

### **2.1.9. Klinik Seyir ve Prognoz**

Kronik bir hastalık olan vitiligonun klinik seyri öngürülemez bir şekilde çok hızlı ilerleyebilir, yavaş ilerleyebilir veya stabil kalabilir. Tüm bu durumlarla birlikte hızlı bir başlangıç sonrasında stabilite veya yavaş ilerleyen klinik en karakteristik olanıdır. Hastalığın seyri sırasında lezyonların stabil kaldığı veya alevlendiği dönemler olduğu gibi hastaların % 15-25'inde kendiliğinden repigmentasyon görülebilir (82). Stabil vitiligo daha çok çocuklarda ve adolesanlarda karşımıza çıkmaktadır. Gençlerde, genellikle hastalığın kısa seyretmesi ve yüz, boyun ile gövde yerleşimli lezyonlarının olması tedavi yanıtı için iyi prognostik faktörlerken; mukoza tutulumu, akral yerleşim gösteren lezyonların varlığı, segmental vitiligonun olması, ailede vitiligo öyküsünün olması, lökotrişi ve köbnerizasyon ise tedavi yanıtı için kötü prognostik faktörlerdir.

### **2.1.10. Tanı**

Vitiligo tanısı esasen klinik özelliklere dayanmaktadır. Vitiligo tanısının konması için Wood lambası çok yardımcı bir yöntem olarak sık bir şekilde kullanılmaktadır. Klinik olarak belirgin olmayan lezyonlarda veya özellikle açık deri rengine sahip kişilerde çıplak gözle fark edilmesi zor olan lezyonların tespiti için Wood lambası

oldukça yardımcı bir yöntemdir. Wood lambası ile yapılan muayenede; lezyonlar parlak, açık mavimsi beyaz bir floresans verir ve normal deriden ayırt edilir (83). Vitiligo tanısı koyduran bir laboratuvar testi olmamakla beraber eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından gerekli tetkikler yapılabilir. Tanıda rutin histopatolojik inceleme gerekmez fakat ayırıcı tanıları ekarte etmek için bazen histopatolojik incelemeye başvurulabilir. Dermoskopi vitiligoyu diğer depigmentasyona neden olan hastalıklardan ayırt etmede yardımcı olabilecek bir yöntem olarak kullanılabilir. Vitiligoda diğer hastalıklarından farklı olarak rezidual perifolliküler pigmentasyon ve telenjektaziler izlenebilir. Özellikle dermoskopik inceleme vitiligoda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde faydalı olabilir (84).

#### **2.1.11. Histopatoloji**

Vitiligo tanısında deri biyopsisi rutin olarak uygulanmaz, ancak hipopigmentasyonla seyreden diğer hastalıklardan ayırım için histopatolojik inceleme gerekebilir. Normal deri ile vitiligolu deri arasındaki temel histopatolojik fark, vitiligo hastalarında melanositlerde ve melanin pigmentinde kayıp olmasıdır (85). Vitiligo lezyonlarının sınırlarında CD8<sup>+</sup>T hücrelerin baskın olduğu ve CD4<sup>+</sup>T lenfositlerin de eşlik ettiği inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenir. Bu inflamatuvar değişiklikler yeni lezyonlarda eski lezyonlara göre daha sık görülür. Yeni lezyonların kenarlarında yüzeysel lenfositik infiltrat ve bazen likenoid mononükleer infiltrat olabilir (86). Vitiligolu deri ile normal görünümlü deri sınırındaki melanositlerin daha büyük, sıklıkla vakuollü, melanin granülleri ile dolu ve uzun dendritik yapılara sahip olduğu saptanmıştır (87). Uzun süredir devam eden lezyonlarda kutanöz sinirlerde ve adneksiyal yapılarda dejeneratif değişiklikler bildirilmiştir (88).

#### **2.1.12. Ayırıcı Tanı**

Vitiligo ayırıcı tanısında depigmentasyon veya hipopigmentasyon ile seyreden birçok hastalık yer almaktadır. Kimyasallar ile ilişkili lökoderma, ilaçlar ile ilişkili depigmentasyon, genetik sendromlar, konjenital nedenler, enfeksiyonlar ile ilişkili hipomelanozlar, neoplazi ilişkili hipomelanozlar, postenflamatuvar hipopigmentasyon, idiyopatik ve diğer nedenler şeklinde ana başlıklar halinde vitiligo ayırıcı tanısında yer alan nedenler aşağıdaki tabloda (Tablo 2.2) belirtilmiştir.

**Tablo 2.2.** Vitiligo ayırıcı tanıları (26).

|                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kimyasal ilişkili lökoderma</b><br>✓ Fenol ve diğer türevleri                                                                                                                                                                  | <b>İlaç ilişkili depigmentasyon(topikal veya sistemik)</b>                                                                                                                                                                                                |
| <b>Enfeksiyon ilişkili hipomelanozlar</b><br>✓ Lepra<br>✓ Layşmaniyazis<br>✓ Onkoserkozis<br>✓ Trepanomatozlar( Pinta ve Sifiliz)<br>✓ Pitriyazis versicolor                                                                      | <b>İdiyopatik</b><br>✓ İdiyopatik guttat hipomelanozis<br>✓ Prpgresif/ edinilmiş maküler hipomelanoz                                                                                                                                                      |
| <b>Genetik sendromlar</b><br>✓ Piebaldizim<br>✓ Tuberoskleroz<br>✓ Waardenburg Sendromu<br>✓ Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu<br>✓ Ito hipomelanozu<br>✓ Menke's Sendromu<br>✓ Gricelli's Sendromu<br>✓ Ziprkowski-Margolis Sendromu | <b>Postinflamatuvar hipopigmentasyon</b><br>✓ Pitriyazis alba<br>✓ Atopik dermatit, allerjik kontakt dermatit<br>✓ Liken planus<br>✓ Psöriazis<br>✓ Toksik ilaç erüpsiyonu<br>✓ Travma sonrası hipopigmentasyon<br>✓ Fototerapi veya radyoterapi ilişkili |
| <b>Neoplazi ilişkili hipomelanozlar</b><br>✓ Melanom ilişkili lökoderma<br>✓ Mikozis fungoides                                                                                                                                    | <b>Konjenital</b><br>✓ Nevus anemikus<br>✓ Nevus depigmentosus                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Diğer</b><br>✓ Liken sklerozis                                                                                                                                                                                                                         |

### 2.1.13. Vitiligoda Yaygınlık ve Şiddetin Değerlendirilmesi

Vitiligoda, hastalık şiddetini ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılacak yöntem hakkında henüz tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada vitiligo hastalığında hastalık yaygınlığının değerlendirilmesi ve klinik cevabın takibi için kullanılan birçok yöntem saptanmış olup bu yöntemler subjektif, yarı objektif ve objektif olarak üç başlık altında ele alınmıştır (89). Vitiligo alan şiddeti indeksi (Vitiligo Area Scoring Index, VASI) ve Avrupa vitiligo hastalık grubu skorlaması (Vitiligo European Task Force, VETF) son zamanlarda vitiligo hastalık şiddeti ve tedavi yanıtını değerlendirmede en sık önerilen yöntemlerdir. Ancak bu iki yöntem, yaygın lezyonları olan vitiligo hastalarında küçük repigmentasyon alanlarının takibini değerlendirmede yetersiz kaldığından küçük repigmentasyon alanlarının takibinin kolaylaştırılması

amacıyla vitiligo yaygınlık skorunun (Vitiligo Extent Score, VES) kullanımı önerilmiştir (90).

VASI, el ünitesi (avuç içi artı tüm parmakların volar yüzeyini kapsayan bir el ünitesi, toplam vücut yüzey alanının yaklaşık %1'ini oluşturur) ile hesaplanan vücut yüzey alanı tutulumu ve kalan depigmentasyon derecesinin çarpımı sonucunda elde edilir. Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (VASI)=  $\Sigma$  el birimi cinsinden tüm vücut alanları x rezidüel pigmentasyon formülüyle saptanmaktadır .

#### **2.1.14. Tedavi**

Vitiligo tedavisinin amacı hastalık aktivitesini stabilize etmek, var olan lezyonların yeniden pigmentasyonunu sağlamak ve elde edilen repigmentasyonun devamlılığıdır. Mevcut tedavi yöntemlerinden tatmin edici cevaplar alınabilmesine karşın, kür sağlayan bir tedavi seçeneğı henüz bulunmamaktadır. Hastalığın tedavisinde uzun süreli tedavi gerekli olmakla beraber belirli bir tedavinin etkili olup olmayacağına karar vermek için en az iki-üç ay gibi bir süre gerekmektedir. Yüz, boyun, ekstremiteler proksimalleri ve gövde gibi vücut bölgelerindeki lezyonlar tedaviye iyi yanıt verirken, ekstremiteler distalleri ve dudak bölgesi tedaviye en dirençli vücut bölgeleridir. Vitiligo hastalarında iyileşme yani repigmentasyon genelde lezyon periferinden ve perifoliküler bölgeden başlar. Tedavi seçimi yaparken hastalığın alt tipi, yaygınlığı, dağılımı, hastalık aktivitesi, hastanın yaşı, deri fototipi, hastalığın hayat kalitesi üzerindeki etkisi gibi hususlar önem arz etmektedir. Vitiligoda tedavi yöntemlerini farmakolojik (topikal ve sistemik), cerrahi, fiziksel ve diğere tedavi yöntemleri olmak üzere dört başlık altında ele alabiliriz.

#### **Topikal Tedavi**

Kortikosteroidlerin vitiligodaki ana terapötik etkisi, inflamasyonun modülasyonu ve inhibisyonudur. Güçlü (betametazon valerat) veya çok güçlü (klobetasol propiyonat) topikal kortikosteroidler, vitiligo için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir (91). Güneşle maruz kalan alanlar tedaviye daha iyi yanıt verirken, akral bölgeler genellikle zayıf yanıt verir (92). Vücudun küçük bölgelerini tedavi etmek için yüksek etkili topikal steroid önerilirken topikal steroidlere daha duyarlı bölgelerde; yani emiliminin daha yüksek olabileceğı ve daha fazla yan etkinin olabileceğı yüz, boyun, cinsel organlar veya intertriginöz bölgelerde topikal kalsinörin inhibitörleri veya daha düşük potensli steroidler tercih edilir (86). Üç aya kadar günlük topikal steroid uygulanması tavsiye

edilirken bundan sonraki altı aya kadar aralıklı bir rejim kullanılabilir ve 3-4 ay sonra yanıt alınmazsa uygulama kesilmelidir (92). Topikal steroidlerin yan etkileri arasında atrofi, stria, telenjektaziler, hipertrikoz ve akneiform reaksiyonlar bulunur. Vitiligo tedavisi sırasında bu yan etkilerden sakınmak için uygun potensde bir topikal steroidin seçilmesi, belli aralıklarla tedaviye ara verilip aralıklı tedavinin uygulanması önerilir.

Kalsinörin inhibitörleri immünomodulator etkileri ile vitiligo tedavisinde önemli bir seçenek olarak yer almaktadır. Lenfositlerde ve dendritik hücrelerde IL-2 ve TNF- $\alpha$  transkripsiyonunu indükleyen proinflamatuvar bir protein olan kalsinörini inhibe ederek işlev görürler. İnhibisyonu sitokin oluşumunu azaltır ve melanosit ve melanoblast proliferasyonunu indükler (93). Takrolimus (0,03 veya %0,1) ve pimekrolimus (%1) gibi topikal kalsinörin inhibitörleri, başta atrofi riski olmak üzere daha az yan etkiye sahip oldukları için baş ve boyun bölgeleri için önerilir. Topikal kalsinörin inhibitörleri en az 6 ay süreyle günde iki kez uygulanmalıdır (92). Yararlı etkiler gözlemlendiğinde sonuçlara göre tedavi uzatılabilir. Tedavi sırasında orta derecede günlük güneşe maruz kalma önerilir. Topikal kalsinörin inhibitörlerinin başka bir kullanımı da topikal steroidlerin aralıklı tedavi şemaları sırasındadır, burada topikal steroidlerin uygulanmadığı günlerde topikal kalsinörin inhibitörleri sürekli bir tedavi sağlamak için kullanılabilir (94). Topikal kalsinörin inhibitörlerinin yan etkileri arasında yanma hissi, kaşıntı ve enfeksiyona karşı artan duyarlılık (herpes simplex ve mollusum contagiosum) bulunur.

Topikal vitamin D3 analogları, vitiligo için monoterapi olarak etkili değildir. Ancak T-hücre aktivitesini inhibe eden immünomodulator etkileri, melanosit gelişimini arttırması ve melanogenezi indüklemesi nedeniyle diğer tedavilere adjuvan olarak faydalıdır (95, 96).

Oksidatif stres ve hidrojen peroksit birikiminin vitiligoda rol oynadığına inanılmaktadır. Bu sebepten ötürü topikal psödokatalaz tedavisi de vitiligoda bir seçenek olarak düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda topikal psödokatalazın etkinliği değişken saptanmıştır (97-99).

Topikal 5-Florourasil (5-FU) esas olarak premalign ve malign cilt lezyonlarının tedavisinde kullanılır. Bu ilaçla tedaviyi takiben hiperpigmentasyonun gözlemlenmesi, vitiligoda kullanımına yol açmıştır (100). 5-FU'nun repigmentasyon mekanizmasının epitelizasyon sırasında migrasyon ile foliküler melanositlerin uyarılması ve

keratinositlerdeki melanozomların sayısını artırmaya dayandığı düşünülmektedir (101, 102). Topikal 5-FU ile lazer tedavilerinin kombine edildiği ve repigmentasyonun sağlandığı çalışmalar mevcuttur (103, 104).

Oküler hipertansiyonun prostaglandin F2 alfa analogları (PF2A) ile tedavisi yaygındır. Glokomlu hastalarda iris ve perioküler cilt hiperpigmentasyonunun gözlemlenmesi, vitiligoda kullanımına yol açmıştır (105). Bu hiperpigmentasyon, melanogenezdeki bir artıştan kaynaklanıyor gibi görünmektedir (106). Kanokrunge ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir ön çalışmada, segmental olmayan yüz vitiligosu olan hastalarda %0.01 bimatoprost solüsyonunun etkinliği, takrolimus %0.1 merhem ile karşılaştırıldığında değerlendirildi. Her iki topikal ilaç da 12 hafta boyunca günde iki kez uygulandı. Bimatoprost ve takrolimus gruplarında sırasıyla hastaların %60 ve %50'sinde repigmentasyon gözlemlendi. Ek olarak, takrolimus grubunda %10'a kıyasla bimatoprost grubundaki hastaların %20'sinde >%50 repigmentasyon elde edildi, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi (107).

Vitiligoda kullanılan topikal Janus kinaz (JAK) inhibitörleri, tofacitinib (JAK1/3 inhibitörü) ve ruxolitinib (JAK 1/2 inhibitörü)'dir. Etki mekanizmaları, aynı zamanda vitiligoda hücre aracılı bağışıklık ile ilişkili olan IFN- $\gamma$ 'ı azaltan JAK-STAT yolunun down-regülasyonu yoluyla (108). Topikal JAK inhibitörlerinin vitiligoda kullanımı ile repigmentasyonun sağlandığı çalışmalar bildirilmiştir (109, 110). JAK inhibitörlerinin yan etkileri arasında eritem, kaşıntı, hiperpigmentasyon ve geçici akne bulunur.

### **Sistemik Tedavi**

Vitiligo tedavisinde sistemik steroid tedavisi hızla ilerleyen aktif ve yaygın vitiligo olgularının tedavisinde hastalığın ilerleyişini durdurmaya yönelik bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla sistemik kortikosteroidlerin yüksek dozda pulse, mini pulse, düşük günlük oral doz gibi tedavi şekilleri vitiligo hastalığında tercih edilebilir. Sistemik kortikosteroid tedavisinin olası yan etkilerini azaltmak için mini pulse tedavisi tercih edilen bir tedavi yöntemidir (111).

Metotreksat, siklosporin, azatiyopürin, anti-TNF- $\alpha$  ajanlar, siklofosfamid tedavileri de diğer immunsupresif tedavi seçenekleridir.

Vitiligo tedavisinde topikal olarak kullanılan JAK inhibitörlerinin sistemik kullanımlarıyla da olumlu sonuçların alındığı vitiligo hastaları bildirilmiştir. Romatoid

artrit için günde iki kez 5 mg tofasitinib ile tedavi edilen ve eş zamanlı vitiligosu bulunan iki vaka raporunda da vitiligoda iyileşme gözlemlenmiştir (112, 113). Yine Craiglow ve King, beş ay boyunca günde 5 mg oral tofasitinib sitrat ile tedavi edilen yaygın ve ilerleyici vitiligolu 50 yaşında bir kadın hastada alnın ve ellerin neredeyse tam repigmentasyonu diğer alanlarda ise kısmi repigmentasyonun elde edildiği bir vaka bildirmişler (114).

Bir oral antibiyotik olarak bilinen minoksilin melanositleri oksidatif stresten koruduğunu ve hastalığın erken evrelerinde kayıplarını önlediğini öne sürüldükten sonra vitiligo için terapötik bir seçenek olarak incelenmiştir (115). Parsad ve Kanwar'ın vitiligolu 32 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada hastalara üç ay boyunca günde 100 mg minosiklin ile tedavisi verildi. Hastaların %90.6'sında aktivite durması sağlandı ve hastaların %21.8'inde orta veya belirgin repigmentasyon gözlemlendi (116).

Apremilast, hücre içi siklik adenosin monofosfatı (cAMP) artırarak etki gösteren bir fosfodiesteraz 4 inhibitörüdür. Vitiligoda apremilast uygulaması ile artan cAMP konsantrasyonu proinflamatuar mediatörlerin (IL-23, IL-17, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ ) üretiminin azalmasına ve antiinflamatuar mediatörlerin (IL-10 gibi) artmasına neden olarak immünmodülasyon etkisi ile tedavide düşünülmüştür. Majid ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada üç ay boyunca günde iki kez 30 mg apremilast ile tedavi edilen, hızla ilerleyen non segmental vitiligolu 13 hastadan oluşan bir vaka serisi bildirmişlerdir. Çalışmada tüm hastalarda vitiligoda stabilizasyon ve hastaların %61.5'inde kısmi repigmentasyon olduğu bildirilmiştir (117).

Oksidatif strese yönelik antioksidan ürünler ve nütrisyonel destek de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Buna yönelik olarak B12 vitamini, folik asit, vitamin E, vitamin C, alfa-lipoik asit, ginkgo biloba, polypodium leucomotos, ubikuinon, L-fenilalanin ve çinko tedavileri birer seçenek olabilir. Monoterapi ya da daha sıklıkla fototerapi ile kombinasyon tedavileri şeklinde tercih edilmektedir (92, 118).

Afamelanodin, bir melanosit uyarıcı hormon ( $\alpha$ -MSH) analogu olup cildin bronzlaşmasına neden olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada afamelanotid ile dar bant UVB (DUVB) tedavileri kombine edilmiş ve 5 aylık gözlem sonucunda afamelanotidin DUVB'nin tedavi etkililiğini arttırdığı saptanmıştır (119).

## Fiziksel Tedavi

Vitiligoda fototerapi ve lazer tedavileri fiziksel tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır. Fototerapi yöntemlerinden DUVB ve lazer tedavi yöntemlerinden excimer lazer vitiligo hastalığında ön plana çıkmaktadır.

Fototerapi, immünmodülatör ve melanosit proliferasyonunun indükleyici etkisinden dolayı vücut yüzey alanının %20'sinden fazlasının tutulduğu durumlarda ilk tedavi seçeneklerinden biridir. Vitiligo tedavisinde etkinliğin daha iyi olması, psoralene bağlı yan etkilerin görülmemesi, azalmış kümülatif doz ve düşük fotokarsinogenez riskinden dolayı DUVB tedavisi, psoralen ve ultraviyole A (PUVA) tedavisinden üstün bulunmuştur (92, 120). DUVB, 311-313 nm dalgaboyları arasında ışığın kullanıldığı bir fototerapi yöntemidir. DUVB çocuklarda, hamilelerde, emziren kadınlarda ve ek olarak karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunan vitiligo hastalarında güvenle kullanılan bir seçenektir. DUVB başlangıç dozu yapılan çeşitli çalışmalarda 100-250 mJ/cm<sup>2</sup> aralığında, sonraki seanslarda %10-20 oranında doz artışı önerilmiştir. Sıklıkla orta düzey eritem gözlenmesi ile doz sabitlenmektedir ve tedaviye haftada iki veya üç seans şeklinde devam edilmektedir (121). DUVB ile üç aylık tedavi sürecinde hiç repigmentasyon oluşmaması veya 6 ay sonunda %25'den daha az repigmentasyon yanıtı gözlenmesi durumunda DUVB tedavisinin bırakılması önerilmektedir. Repigmentasyon devam ettiği sürece DUVB tedavisine devam edilmesi ancak bu sürenin 2 yıldan uzun olmayacak şekilde ayarlanması önerilmektedir (92). Genellikle maksimum tedavi etkinliğinin sağlanması için 12 aylık tedavi süresi önerilmektedir (120). Yüz ve gövde bölgesindeki lezyonlar tedaviye daha iyi yanıt verirken ekstremitelerdeki lezyonlar tedaviye en duysız alanlardır. En sık görülen yan etkileri ise genellikle spontan gerileyen eritem, kaşınma ve hafif yanmadır.

Vücut yüzey alanının %20'den daha azını tutan vitiligoda tercih edilebilecek fototerapi yöntemi de topikal PUVA tedavisidir. Topikal psörolenler lezyonlara uygulandıktan yaklaşık 20-30 dakika sonra, hastaya en fazla 0,25 J/cm<sup>2</sup> UVA dozunda verilmelidir. PUVASOL (psoralen + doğal güneş ışığı) güneşli iklimlerde kullanılabilen ve PUVA tedavisinin uygulanma ilkelerine benzerlik gösteren bir diğer yöntemdir. Fototoksik reaksiyonları önlemek için 5- metoksipsoralen (MOP) gibi daha az fototoksik olan psoralen tercih edilir (122).

Vitiligo tedavisinde hedefe yönelik fototerapi yöntemleri içerisinde kullanılan 308 nm monokromatik excimer ışık tedavileri (excimer lazer ve lamba) özellikle lokalize vitiligoda önemli bir seçenektir (123). Bu tedavi yöntemi yalnızca etkilenen alana yüksek yoğunlukta ışık vererek sağlıklı derinin ışık maruziyetini engeller ve kümülatif UVB dozunu düşürür. Yüz, boyun ve gövde lezyonlarının, ekstremitelere göre daha iyi yanıt verdiği bilinmektedir. Excimer lazer tedavisi topikal steroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri, vitamin D analogları ve cerrahi tedavi gibi diğer vitiligo tedavileriyle kombine edilebilmektedir. Yan etkiler hafiftir ve hastalar tarafından kolay tolere edilir. Genellikle lokal ve geçici olan eritem, kaşıntı, bül ve perilezyonel pigmentasyon şeklindedir (124).

### **Cerrahi Tedavi**

Vitiligo cerrahisi, ilk kez 1947'de Haxthausen ve meslektaşları tarafından bildirilmiştir. Günümüze kadar bir çok cerrahi yöntemi geliştirilmiş olup her yöntemin kendi içinde avantajı ve dezavantajı vardır (125). Vitiligo hastalığında cerrahi tedavi yöntemlerinin temel amacı, normal pigmente deri alanından elde edilen fonksiyonel melanositleri depigmente alanlara taşımaktır (126).

Vitiligosu bulunan hastaların cerrahiden fayda görme oranı farklılık göstereceğinden dolayı cerrahi işlem uygulanacak hastaların uygun bir şekilde seçilmesi işlem başarı oranını arttıracaktır. Cerrahi işlem için uygun olabilecek hastaların bazı kriterlere sahip olması gerekir. Bunlardan en önemlisi vitiligonun tipidir. Segmental veya fokal vitiligosu bulunan hastalar cerrahi tedaviler için daha uygun olan hastalardır. Bir diğer önemli kriter ise hastalığın stabil olmasıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda vitiligosu en az 6 ay ile 2 yıl arasında değişen aralıkta stabil durumda olan hastaların cerrahi işlem için uygun olduğu bildirilmiştir (127). Hastalarda hipertrofik skar veya keloid öyküsünün bulunmaması, donör ve alıcı bölge kanlanmasının iyi olması gibi hususlar cerrahi açısından sorgulanmalıdır.

Genel olarak yüz ve boyun bölgesi ekstremitelere göre cerrahi tedaviye daha iyi yanıt vermektedir (127).

Cerrahi tedavi yöntemleri doku ve hücre greftleri olmak üzere iki ana grup olarak ayrılmıştır. Doku greftleme yöntemleri arasında tam kalınlıkta punch greftleme, otolog emme bülü greftleme ve parsiyel kalınlıkta greftleme yer alırken; hücre

greftleme yöntemleri ise kültüre ve kültüre olmayan melanosit ve keratinosit greftleme şeklindedir (126).

### **Diğer Tedaviler**

Vitiligo tedavisinde depigmentasyon ve kamuflaj yöntemleri diğer seçenekler arasında yer almaktadır.

Depigmentasyon tedavisi, repigmentasyon tedavilerine yanıt vermeyen ve yaygın vitiligo lezyonları olan hastalarda, kimyasal ve fiziksel yöntemlerle kalan normal görünümlü pigmente deri bölgelerindeki pigmentasyonun yok edilmesi yöntemidir. Vücut yüzeyinin %50'den fazlası tutulan, pigmente derinin çok az olduğu vitiligolu hastalarda, özellikle el, yüz gibi bölgelerde depigmentasyon tedavisi düşünülebilir (128). Bu tedaviye karar vermeden önce pigment kaybının kalıcı olacağı ve depigmentasyon tedavisi sonrasında cildinde bronzlaşmanın olmayacağı hastaya anlatılmalı, hastanın emosyonel olarak stabil olduğundan ve psikiyatrik bir probleminin olmadığından emin olunmalıdır. Ayrıca fotokorunmaya bağlı kalmaya istekli olan hastalar tercih edilmelidir (129). Özellikle koyu tenli kişilerde depigmentasyonun kültürel etkilerini hastanın anlamasını sağlamak da çok önemlidir. Hastaya karar vermesi için zaman ve yardım sağlanmalı ve aile üyeleri de sürece dahil edilmelidir. Hasta seçimi yaparken 12 yaşından küçük çocuklarda depigmentasyon tedavisinden kaçınılmalıdır. Bu süreç çoğunlukla geri döndürülemez olduğundan, daha genç hastalara repigmentasyon seçeneği sunulmalıdır (130). Depigmente edici tedaviler monobenzil eter hidrokinon (MBEH) veya diğer adı ile monobenzon, monometil eter hidrokinon (metoksifenol veya mequinol olarak da bilinir), %88 fenol, lazer (Q-switched ruby, Q-switched alexandrite) ve kriyoterapidir (127, 129). Monobenzon geri dönüşümsüz depigmentasyon yapan bir hidrokinon türevidir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylı olan monobenzonun %20' lik krem formu günde bir veya iki kez pigmentli deri bölgesine uygulanır. Pigment kalıntısı olan tüm alanları aynı anda tedavi etmeden, bunun yerine en yüksek öncelikten en düşük önceliğe doğru aşamalı olarak vücut bölgeleri tedavi edilebilir. Aynı anda farklı vücut bölgeleri için farklı konsantrasyonlar kullanılabilir. Tedavi süresince ve sonrasında güneşten korunma önerilir. Genellikle 4-12 aylık tedavi süreleri gerekir. 3-4 ay süre sonunda depigmentasyon gelişmezse konsantrasyon %40'a kadar arttırılabilir. Daha yüksek konsantrasyonlar ise önerilmez (130). Kontakt dermatit, kaşıntı, kseroz, ödem, eksojen

okronozis, konjonktival melanozis, alt ekstremitelerde telenjiektazi ve flebektazilerin maskelenmesi ve uzak bölgelerde depigmentasyon gibi yan etkileri bilinmektedir (130).

Vitiligo hastalığı, kişilerin sosyal hayatını ve benliğini önemli ölçüde etkilediğinden dolayı görünür bölgeler için kamuflaj tekniklerinden destek almak gereklidir. Bronz görüntü sağlayan boyalar, beyaz görünüm veren losyonlar, renklendirici içeren kapatıcı kremler, kompakt, likid veya çubuk fondötenler, sabitleyici pudra ve spreyleyler, saçlı deri ya da yüz bölgesindeki kıllara yönelik boyalar bu amaçla kullanılmaktadır (92). Kalıcı kamuflaj ve mikropigmentasyon vitiligonun ön görülemez seyri sebebiyle dikkatle düşünülerek yapılmalıdır (131).

## **2.2. Bağırsak ve Otoimmünite**

### **2.2.1. Bağırsak Bariyerinin Yapısı**

Bağırsak epitelinin dış çevre ile iç ortam arasında sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir bariyer işlevi görme yeteneği insan sağlığı için esastır. Bağırsakların bu anlamda iki kritik işlevi vardır. Seçici geçirgenliğe sahip bir filtre olarak, ihtiyaç duyulan besinlerin bağırsak lümeninden dolaşıma ve genel olarak iç ortama hareketini sağlamak ve bir bariyer olarak mikroorganizmalar, luminal antijenler ve luminal proinflamatuvar faktörler dahil olmak üzere zararlı varlıkların penetrasyonunu engellemektir (132). Bağırsak bariyeri, epiteller arası sıkı bağlantılar tarafından sağlanan fiziksel bir bariyer, antimikrobiyal peptitler, mukus ve sıvı içeren bir salgı bariyeri ve doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sisteminin hücreleri ve molekülleri dahil olmak üzere immünolojik bir bariyerdendir (133). Epitel hücreler, bu seçici geçirgenliği iki yolla oluştururlar: transselüler ve paraselüler yol. Transselüler yol, şekerler, amino asitler, peptitler, yağ asitleri, mineraller ve vitaminler dahil olmak üzere besinlerin emiliminde ve taşınmasında rol oynar. Hücre zarı geçirgen olmadığından, bu sürece ağırlıklı olarak apikal ve bazolateral zarlarda yer alan belirli taşıyıcılar veya kanallar aracılık eder. Paraselüler yol, bitişik epitel hücreleri arasındaki hücreler arası boşlukta taşınma ile ilişkilidir. Tight junctionlar (TJ'ler) ve adherent junctionlardan(AJ'ler) oluşan apikal bir bağlantı kompleksi tarafından düzenlenir. AJ, dezmozomlarla birlikte, epitel hücreleri arasında güçlü yapışkan bağlar sağlar ve ayrıca hücreler arası iletişime yardımcı olur ancak hücre dışı geçirgenliği belirlemez. TJ'ler epitel hücrelerinin yan zarlarının apikal uçlarını çevreler ve çözünür maddelere karşı seçici hücre dışı geçirgenliği belirler. Bu bağlamda, TJ'ler hem zararlı moleküllere karşı bir bariyer hem de uygun şekilde

iyonların, çözünen maddelerin ve suyun geçirgenliği için bir gözenek sağlar. TJ'ler, claudin ve okludin gibi transmembran proteinlerden ve geniş bir sitozolik protein spektrumundan oluşan çoklu protein kompleksleridir. TJ'lerin bariyer fonksiyonu ve paraselüler geçirgenliğin modifikasyonu, çeşitli hücre dışı uyaranlar tarafından dinamik olarak düzenlenir (134).

### 2.2.2. Geçirgen Bağırsak ve Otoimmünite

Kişinin doku bütünlüğünün devamlılığı için immun sistemin kendine karşı tepkisiz olması elzemdir. Kazanılmış bağışıklık sisteminin kendinden olan ve olmayan ayrımını yapabilme yeteneğini kazanması gerekir. Bunu da 'tolerans' adı verilen birkaç farklı mekanizma ile sağlar. Kendine toleransın bozulması konakta kendinden olan antijenlere karşı immün yanıt verilmesi ile sonuçlanır. Bu durum otoimmün hastalıklar ile sonuçlanmaktadır. Otoimmün hastalıklar, kendi antijenlerine karşı uygun olmayan bir bağışıklık tepkisi ile karakterize edilen, genetik, epigenetik ve çevresel faktörleri içeren çok faktörlü hastalıklardır (135). Bu hastalıkların başlangıcından sorumlu olan anormal bağışıklık tepkisinin altında yatan şeyin çevresel faktörler ve spesifik duyarlılık genleri arasındaki etkileşim olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Artmış genetik duyarlılığı olanların %10'dan azı klinik hastalığa ilerler, bu da hastalık öncesi durumda güçlü bir çevresel tetikleyici olduğunu düşündürür (135). Genetik yatkınlığa ve tetikleyici öz olmayan antijene maruz kalmaya ek olarak, otoimmüniteyi geliştirmek için gerekli üçüncü anahtar unsur, çevreyle arayüz oluşturan mukozal bariyerlerin (esas olarak gastrointestinal mukoza) koruyucu işlevinin kaybıdır (136). Bağırsak bariyerini oluşturan unsurlardan herhangi birinin işleyişinde oluşabilecek aksaklıklar, bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olmakta ve "geçirgen bağırsak (leaky gut)" olarak adlandırılan duruma yol açmaktadır. Geçirgen bağırsak, eksojen antijenler ile bağırsak lümeninde bulunan komensal bakteriler ve bakteri ürünleri için kontrolsüz bir giriş kapısı oluşturur. Bu durumun da lokal ve sistemik immün cevabın oluşmasına sebep olduğu ve otoimmün hastalıklar için bir zemin oluşturduğu düşünülmektedir (137).

Normal fizyolojik koşullar altında, bağırsak epitelinden geçen antijenlerin çoğunluğu (~%90) transselüler yoldan geçer. Transselüler yol ile alınan antijenler lizozomal degradasyon ile daha küçük, immünojenik olmayan peptitlere dönüştürülür. Proteinlerin geri kalan ~ %10'u tam bozulmamış proteinler veya kısmen sindirilmiş peptitler olarak antijenik toleransa yol açan, bağırsak sıkı bağlantı modülasyonu yoluyla

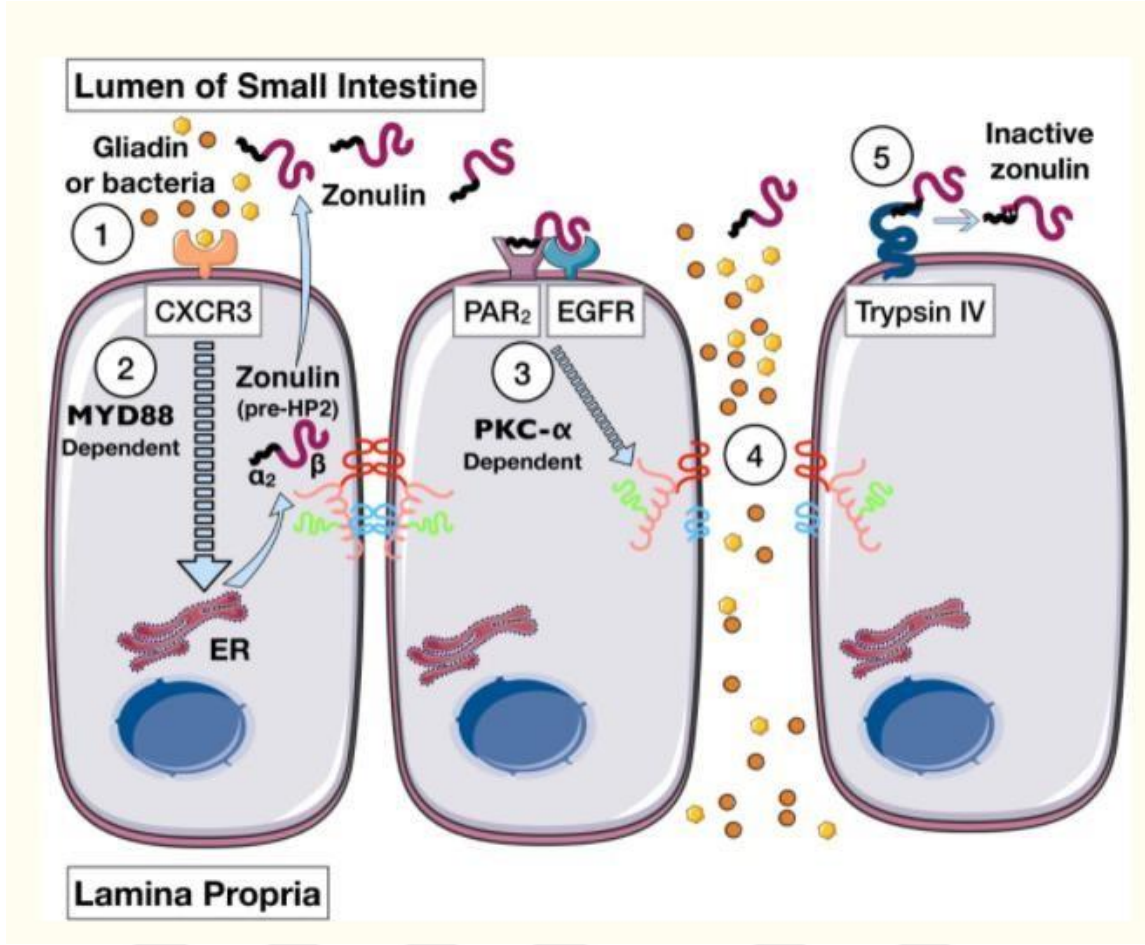
sıkı bir şekilde düzenlenen paraselüler yoldan epiteli geçer (4). Son zamanlara kadar sıkı bağlantıların, makromoleküllerin hücreler arası geçişini engelleyen geçirimsiz bir bariyer olduğu düşünülüyordu. Artık sıkı bağlantıların, bağırsaktaki antijen trafiğinin hem fizyolojik hem de patolojik düzenlenmesinde yer alan dinamik yapılar olduğunu biliyoruz (138). Paraselüler boşluğun boyutlarının 10 ila 15 Angstrom (Å) arasında olduğu tahmin edilmektedir, bu da fizyolojik koşullar altında moleküler yarıçapı 15 Å'yı (~3.5 kDa) aşan çözünen maddelerin bu alım yolundan hariç tutulacağı anlamına gelmektedir. Bu makromoleküllerin bağırsaktan geçişi esas olarak, düzenlenmesi hücreler arası sıkı bağlantıların (TJ) modülasyonuna bağlı olan paraselüler geçiş tarafından belirlenir. Sitokinler, bağırsak bakterileri veya diyet antijenleri, TJ'lerin konformasyonunu etkileyerek bağırsak geçirgenliğini değiştirebilir (139). Otoimmün hastalıklar da dahil olmak üzere sayıları hızla artan birçok hastalık TJ kontrolündeki bu geçişte oluşan bozukluklara bağlı olarak bağırsak geçirgenliğindeki artış ile ilişkilendirilmiştir (140). TJ'ler aracılığıyla kontrol edilen bu antijen trafiği, immün sistem hücreleri ve interlökinler gibi hücreler arası bağlantıyı sağlayan mediyatörler ile bir uyum içerisinde çalışarak mukozal toleransın gelişmesini sağlarlar. Bağırsak bariyerinde meydana gelen değişiklikler ve bozukluklar sonucu geçirgenlik arttığında antijen trafiği kontrol edilemez hale gelir ve submukozal doğal immün sistem uyarılır. Eğer bu döngü süreklilik kazanırsa edinsel immün sistem de uyarılır. Edinsel immün sistemin uyarılması sonucunda IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi de artar. Proinflamatuvar sitokinler çeşitli mekanizmalar ile paraselüler yolağın daha da açılmasına ve antijenlerin daha fazla geçişine sebep olur. Bunun sonucunda da bir kısır döngü oluşmuş olur. TNF- $\alpha$ , miyozin hafif zincir kinaz aktivasyonu aracılığıyla TJ'lerin açılmasına yol açarak bağırsak geçirgenliğini artırırken, IFN- $\gamma$  ise TJ proteinlerinin ekspresyonu ve lokalizasyonlarını değiştirerek ve hücre iskeletinin yeniden yapılandırılmasını sağlayarak bağırsak geçirgenliğini artırmaktadır (141-143). Ek olarak IL-6, TJ gözeneklerinin oluşturulmasında çok önemli bir rol oynayan CLDN-2'nin ekspresyonunu uyararak bağırsak geçirgenliğini artırdığı kanıtlanmıştır (144).

Bağırsak geçirgenliğine olumlu ve olumsuz yönde etki eden çeşitli nedenler vardır. Diyet bağırsak geçirgenliğini etkileyen faktörlerden biridir. Besin maddelerinin ve gıda bileşenlerinin, bağırsak mikrobiyotasının ve bağırsak bariyer fonksiyonunun korunmasına veya değiştirilmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (134). Vitamin D, ZO-1 ve claudin-1 TJ proteinlerinin ekspresyonunu indükleyerek bağırsak

geçirgenliğinin koruyucusu olduğu kabul edilmiştir. Düşük lifli diyet tüketiminin mukus bariyer kalınlığını azalttığı ve bu şekilde bağırsak geçirgenliğini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca, doymuş yağ oranı yüksek bir diyetin *Lactobacillus*'u büyük ölçüde azalttığı ve *Oscillibacter*'i artırdığı gösterilmiştir ve bu değişiklikler, proksimal kolonda önemli ölçüde artan geçirgenlik ile ilişkilendirilmiştir (137). Yine bağırsak geçirgenliğinin artışı ile ilişkili hastalıkların, yağlar ve rafine karbonhidratlardan zengin bir diyetin baskın olduğu batılı ülkelerde daha yoğun olması da diyetin önemini vurgulamaktadır (145). Disbiyoz olarak da bilinen normal mikrobiyota bozulduğunda bağırsağın geçirgenliği artar. Fiziksel ve psikolojik stres de bağırsak geçirgenliği üzerinde etkili bir faktördür (146). Psikolojik stresin bağırsak geçirgenliği üzerine etkisinin en güzel örneklerinden biri de irritabl bağırsak sendromudur. Psikolojik stres, mikrobiyata disbiyozisine ve strese bağlı enflamasyonun ve inflamatuvar sitokinlerin artışı ile bağırsak geçirgenliğini arttırmaktadır (135). Yanık yaralanması, artan miyozin hafif zincir kinaz aktivitesinin aracılık ettiği artan bağırsak geçirgenliği ile sonuçlanır (147, 148). Kronik alkol tüketimi, bağırsak bariyeri işlev bozukluğundan, bağırsak mikrobiyotasının hem kalitesi hem de miktarındaki değişikliklerden, LPS translokasyonundan ve alkolik karaciğer hastalığından sorumludur (149).

### 2.2.3. Zonulin

Zonulin, bağırsak sıkı bağlantılarının açılmasını modüle eden ince bağırsağı kaplayan epitel hücreleri de dahil olmak üzere, vücuttaki çeşitli hücreler tarafından salınan 47 kDa ağırlığında parakrin etki gösteren bir proteindir. Zonulin, antijen geçişinde görevli hücreler arası tight junction'ların bilinen önemli bir fizyolojik modülatörüdür ve bu nedenle mukozal bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde kilit göreve sahiptir. Luminal zonulin salınımı, ya glutenin birincil bileşeni olan gliadine maruz kalma ya da mikrobiyom dengesizliği (disbiyoz veya proksimal bağırsak kolonizasyonu) ile uyarılır. Enterositler ve monositlerde gliadin, CXCR3 kemokin reseptörüne bağlanır ve MyD88'e bağlı zonulin salınımına ve ardından artan bağırsak geçirgenliğine yol açar. Gliadinin bağırsak epitel hücrelerinden zonulin salınımına yol açma mekanizması iyi karakterize edilmiş ve aşağıdaki şekilde (Şekil-1) özetlenmiştir (150).



**Şekil 2.1.** Gliadinin bağırsak epitel hücrelerinden zonulin salınımına yol açma mekanizması. Gliadin ve bakteri kaynaklı zonulin salınımının mekanizması ve ardından bağırsak geçirgenliğinde artış. Gliadin veya bakteriler (1), CXCR3 kemokin reseptörüne bağlanarak zonulin salınımına neden olur. Zonulin salınımı MyD88'e bağlıdır (2). İnce bağırsağın lümenine salınmasını takiben, zonulin, proteazla aktive edilmiş reseptör 2 (PAR2 aracılığıyla epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) transaktive eder. Protein kinaz C alfa (PCK- $\alpha$ ) bağımlı sıkı bağlantı demontajına yol açar (3). Artan bağırsak geçirgenliği, kendi kendine olmayan antijenlerin (4), bağışıklık sistemi ile etkileşime girebilecekleri lamina propria'ya paraselüler geçişine yol açar. Zonulin inaktivasyonu, Tripsin IV (5) tarafından proteolitik bozunma ile gerçekleşir.

Ek olarak, belirli enterik mikroorganizmalar tarafından ince bağırsağın bakteriyel kolonizasyonunun, ince bağırsak zonulin salınımını tetiklediği gösterilmiştir (151). Aslında, zonulinin keşfi, Zot'u (zonula occludens toksini) ifade eden önemli bir patojenik bakteri olan *Vibrio cholerae*'nin araştırılmasına atfedilebilir. Zot, zonulin reseptörüne bağlanarak ince bağırsak sıkı bağlantılarını geri dönüşümlü olarak açan, sıkı

bağlantı bariyerinin parçalanması yoluyla "sızdıran bir bağırsak" oluşturarak karakteristik şiddetli, sulu ishale neden olan bir enterotoksindir. *Vibrio cholera* aşısıyla ilgili yapılan çalışmalar esnasında, bir enterotoksin olan ve TJ'leri geri dönüşümlü olarak açan zonula Zot keşfi, araştırmacıları bu toksinin endojen bir proteini taklit ediyor olabileceği düşüncesine sevk etmiştir. Ussing chamber deneyleri ve anti-Zot antikorlarıyla yapılan araştırmalar sonucunda, ~ 47 kDa ağırlığında zonulin adı verilen protein keşfedilmiştir. İnsan serumunun proteomiks analizlerinde ise zonulinin, haptoglobulin (HP) öncüsü olan pre-haptoglobulin 2 olduğu anlaşılmıştır. HP'nin serbest hemoglobini (Hb) bağladığı stabil HP-Hb kompleksleri oluşturarak Hb'nin yaratacağı oksidatif hasarı önlediği bilinmektedir. Zonulin olarak tanımlanan Pre-HP 2'nin önceleri görevi bilinmezken ex vivo çalışmalarda jejunum ve ileumda permeabilityi artırdığı gösterilmiştir (152).

Tip-1 DM eğilimli sıçan modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada zonulin reseptör antagonisti AT1001 (Larazotid asetat olarak adlandırılır) ile tedavi yoluyla bağırsak geçirgenliğinde zonulin tarafından düzenlenen artışın bloke edilmesi, otoantikor üretimini etkili bir şekilde önlemiş ve tedavi edilen sıçanlarda diyabet insidansını büyük ölçüde azaltmış. Bu sonuca dayanarak zonulin düzensizliğinin, artan bağırsak geçirgenliği yoluyla otoimmünite gelişimine katkıda bulunduğunu ve bir T1D hayvan modelinde zonulin yolunun modülasyonu ile bloke edilebileceğini göstermişler (153). HP 2-2 genotipine (zonulin üreten) sahip zonulin transgenik farelerin kolite ve artan mortaliteye yol açan dekstran sodyum sülfata tabi tutulduğu çalışmada (154) aktif kolit sırasında, bu farelerde duodenal ve jejunal zonulin mRNA ekspresyonunda bir artış saptanmış ve zonulin mRNA'nın bu artan ekspresyonu, floresein izotiyosiyanat-dekstran tarafından ölçülen artan bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olduğu bulunmuş. Zonulin reseptör antagonisti larazotid asetat ile tedaviyi takiben, transgenik faredeki bağırsak geçirgenliği başlangıç seviyelerine düşmüş ve zonulin gen (mRNA) ekspresyonunun devam eden yüksek seviyelerine rağmen morbidite ve mortaliteyi önlenmiş. Bu iki çalışma, bağırsak geçirgenliğinin zonulin bağımlı olduğunu ve zonulin reseptör blokajı kullanılarak bu durumun değiştirilebilir ve tedavi edilebilir olduğunu göstermektedir.

Zonulin, birçok kronik inflamatuvar hastalık ile ilişkilendirilmiştir (141). Fizyolojik koşullar altında, spesifik bağışıklık hücrelerinin, kemokinlerin ve sitokinlerin bir uyum içinde çalışıp anergiye ve dolayısıyla mukozal toleransa yol açmasını sağlayan, sıkı kontrol edilen bir mukozal antijen trafiği vardır. Artan miktarda zonulin'in uygun

olmayan üretimi, bariyer fonksiyonunun işlevsel bir kaybına neden olur ve müteakip uygunsuz ve kontrolsüz antijenin mukozdan geçişi, submukozal bağışıklık elemanları tarafından doğal bir bağışıklık tepkisi başlatır. Bu süreç devam ederse, adaptif bağışıklık sistemi yanıtı oluşur ve IFN $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  dahil proinflatuar sitokinlerin üretimine neden olarak, antijenlerin geçişi için paraselüler yolun daha fazla açılmasına neden olarak bir kısır döngü yaratır. Bu sürecin sonucunda da immun tolerans kırılır, kronik inflamatuvar süreç başlamış olur. İnflamatuvar sürecin sonucunda hangi doku veya organda hasar oluşacağı ise o organizmanın genetik alt yapısına göre şekillenir.

Metabolik bozukluklar, akciğer hastalıkları, kalp hastalıkları, nörolojik hastalıklar, bağırsak hastalıkları gibi birçok doku ve oraganı ilgilendiren hastalıklar zonulin ile ilişkilendirilmiştir. Çölyak hastalığı, Multiple skleroz, Tip-1 DM ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıkların zonulin ile olan ilişkisi daha güçlü bir şekilde ortaya konmuştur (141). Bu bilgiler ışığında, etyopatogenezinde otoimmüitenin önemli bir rol aldığı vitiligo hastalığında bağırsak geçirgenliğini zonulin seviyelerine bakarak değerlendirmeyi amaçladık.

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçimi

‘Vitiligo Hastalarında Bağırsak Permeabilitesinin Serum Zonulin Düzeyi ile Değerlendirilmesi ve İnflamatuvar Sitokinler, Oksidatif Stres Belirteçleri ile Korelasyonu’ isimli çalışmamız, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 26.08.2020 tarihli ve 2020/144 karar numaralı izni (Ek-1) ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2021-2339 numaralı proje kodu ile desteklenmiştir.

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği’ne Ekim 2020 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında başvuran 41 hasta ve kontrol grubunu oluşturması için yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı 41 gönüllü olmak üzere toplam 82 katılımcı alınmıştır. Tüm gönüllü hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara yapılacak çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alındı.

Tüm katılımcılarda 18-65 yaş arasında olma, bilgilendirme formunu okuyup anlama ve formu imzalayarak katılmaya gönüllü olma şartı arandı. Hasta grubunda araştırmaya dahil edilmek için vitiligo tanısı almış olma, kontrol grubunda ise hayatının herhangi bir döneminde vitiligo geçirmemiş ve diğer yönlerden (dışlama kriterlerine uygun) sağlıklı olma koşulu arandı.

Çalışmanın dışlama kriterleri her iki grup için, 18 yaş altı olmak, 65 yaşın üzerinde olmak, herhangi bir organ veya sistemi etkileyen otoimmün hastalığın varlığı, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı varlığı, diyabetes mellitus, inflamatuvar veya enfeksiyöz bağırsak hastalığı varlığı, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, malignite, gebelik, emzirme, kronik alkol tüketimi, sistemik immünsupresif veya immunomodülatör ilaç kullanımı ve hasta grubunda son üç ay içinde vitiligo için sistemik tedavi almış olmak olarak belirlendi. Ayrıca aktif bir sistemik hastalığı ve ilaç kullanımı olan hasta ve sağlıklı gönüllüler de çalışmaya alınmadı.

### 3.1.1. Çalışma Protokolü

Hasta grubunda değerlendirmeye alınan gönüllülerin detaylı bir şekilde anamnezleri alındı, fizik muayene ve wood ışığı muayenesi yapılarak vitiligo hastalığı tanısı klinik olarak koyuldu.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, ailede vitiligo hikayesi, kullandığı tedaviler ve VASI skorları kaydedildi.

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerin de hasta grubuyla yaş ve cinsiyet olarak benzer dağılımda olmasına dikkat edildi. Dışlama kriterlerine uyan, herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan ve ilaç kullanmayan sağlıklı gönüllüler seçildi. Sağlıklı gönüllülerin de yaş ve cinsiyetleri kaydedildi.

Vitiligo hastalarından ve kontrol grubundan heparinli tüpe venöz kan numuneleri alındı. Alınan numuneler çalışılmak üzere İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na teslim edildi. Kanlar 2000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı (süpernatant). Ardından eritrosit paketinin bulunduğu alt faz serum fizyolojik ile 2-3 defa yıkanarak eritrosit paketleri elde edildi. Hem plazma hemde eritrosit paketleri saklama tüplerine konarak çalışılincaya kadar -80°C derin dondurucuda muhafaza edildi.

Hastaların plazma Zonulin, IL-6, LPS ve TNF- $\alpha$  düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ticari kitler kullanılarak belirlendi. Kit prosedürüne uygun olacak şekilde çalışma sonunda numuneler ELISA okuyucuda (BioTek Synergy H1, BioTek Instruments) okunarak absorbansları kaydedildi. Veri analiz programı kullanılarak (Gen5, BioTek Instruments) absorbansları okunan ve değerleri bilinen standartlar yardımıyla çizilen standart eğriden örneklerle ait konsantrasyon değerleri belirlendi.

Ayrıca kan örneklerinin eritrositlerinde Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status (TOS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI), Malondialdehit (MDA), Glutatyon (GSH), Miyeloperoksidaz (MPO), Nitrik oksit (NO) düzeyleri incelendi. TAS, TOS, OSI, MDA, Total Tiyol, Nativ Tiyol, Disülfid düzeyleri plazmada incelendi.

### 3.1.2. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu

Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. En uygun kesim noktası (cut-off point) ROC eğrisi analizine dayalı seçildi. Anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışma yaşları 18 ile 64 arasında değişmekte olan, 39'u (%47.6) erkek ve 43'ü (%52.4) kadın olmak üzere toplam 82 olgu ile yapılmıştır. Yaş ortalaması  $35.35 \pm 11.59$  yıldır. Olgular 41'er kişilik “Hasta” ve “Kontrol” olmak üzere iki grup altında değerlendirilmiştir. Hasta gruptaki olguların yaşları 18 ile 64 arasında değişmekte olup, 21'i (%51.2) erkek ve 20'si (%48.8) kadındır. Yaş ortalaması  $37.73 \pm 11.37$  yıldır. Kontrol grubundaki olguların yaşları 18 ile 60 arasında değişmekte olup, 18'i (%43.9) erkek ve 23'ü (%56.1) kadındır. Yaş ortalaması  $32.98 \pm 11.45$  yıldır.

Hasta grupta olguların hastalık süreleri 1 ile 26 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması  $5.71 \pm 5.12$ , medyan süre 5 yıldır. VASİ skorları 1 ile 80 arasında değişmekte olup, ortalaması  $15.24 \pm 19.97$ , medyan skor 8'dir. 4 kişinin (%9.8) aile öyküsü vardır.

**Tablo 4.1.** Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi

|                | Hasta       | Kontrol     | p                  |
|----------------|-------------|-------------|--------------------|
| Yaş Ort±SS     | 37,73±11,37 | 32,98±11,45 | <sup>1</sup> 0,063 |
| Cinsiyet n (%) |             |             |                    |
| Erkek          | 21 (%51,2)  | 18 (%43,9)  | <sup>2</sup> 0,658 |
| Kadın          | 20 (%48,8)  | 23 (55,6,1) |                    |

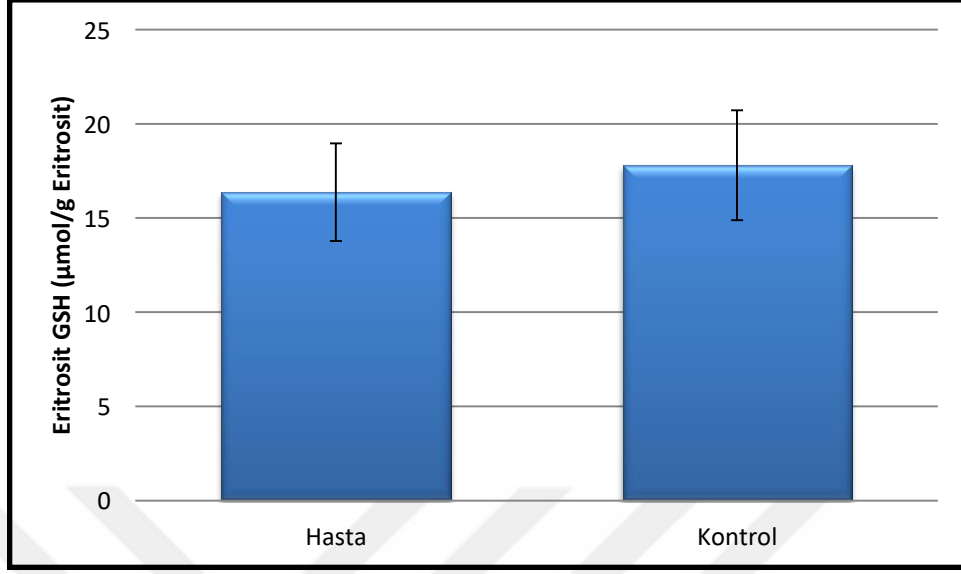
<sup>1</sup>Student t test    <sup>2</sup>Continuity (yates) düzeltmesi

Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4.2.** Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

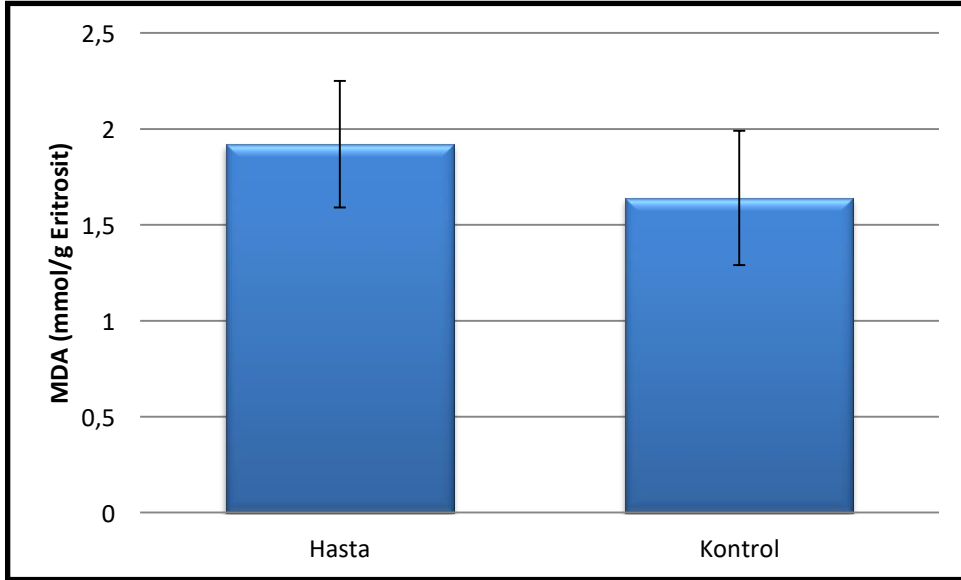
|                                                          | Hasta                       | Kontrol              | p       |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|---------|
|                                                          | Ort±SS                      | Ort±SS               |         |
| Eritrosit GSH (µmol/g Eritrosit)                         | 16,37±2,59                  | 17,8±2,92            | 0,021*  |
| MDA (mmol/g Eritrosit)                                   | 1,92±0,33                   | 1,64±0,35            | 0,001*  |
| NO (µmol/g Eritrosit)                                    | 4,99±0,76                   | 5,44±0,77            | 0,008*  |
| MPO (U/g Eritrosit)                                      | 8,93±3,07                   | 9,92±3,07            | 0,147   |
| Total Oksidan Kapasite Eritrosit                         | 92,54±4,86                  | 94,66±5,28           | 0,062   |
| Total Antioksidan Kapasite Eritrosit                     | 2,57±0,12                   | 2,7±0,14             | 0,001*  |
| Oksidatif Stres İndeksi Eritrosit                        | 36,14±2,34                  | 35,14±2,41           | 0,061   |
| IL-6 (ng/L) Plazma (medyan)                              | 225,27±67,97 (225,2)        | 207,45±55,37 (201,3) | *0,216  |
| LPS (pg/mL) Plazma (medyan)                              | 259,75±65,24 (259,4)        | 231,68±53,83 (231,4) | *0,011* |
| TNF-a (µg/L) Plazma (medyan)                             | 8,58±1,75 (8,4)             | 7,78±1,6 (7,6)       | *0,006* |
| Zonulin (ng/mL) Plazma (medyan)                          | 2,02±0,93 (1,9)             | 1,61±0,47 (1,6)      | *0,005* |
| MDA (mmol/L) – Plazma                                    | 2,82±0,28                   | 2,86±0,26            | 0,487   |
| Total Oksidan Kapasite Plazma (µmol H2O2 Equiv/L)        | 5,36±1,13                   | 5,06±0,88            | 0,184   |
| Total Antioksidan Kapasite Plazma (mmol Trolox Equiv./L) | 1,09±0,16                   | 1,04±0,19            | 0,218   |
| Oksidatif Stres İndeksi Plazma (mmol Trolox/mmol H2O2)   | 4,94±0,88                   | 4,99±1,14            | 0,829   |
| Total Thiol (umol/L) – Plazma                            | 320±40,35                   | 322,24±49,24         | 0,822   |
| Native Thiol (umol/L) – Plazma                           | 180,02±34,52                | 175,89±32,89         | 0,580   |
| Disulphide (umol/L) – Plazma                             | 70,77±10,29                 | 71,28±11,52          | 0,833   |
| <i>Student t test</i>                                    | <i>*Mann Whitney U Test</i> | <i>*p&lt;0.05</i>    |         |

Hasta grubun GSH (Eritrosit) ortalaması, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p:0.021$ ;  $p<0.05$ ).



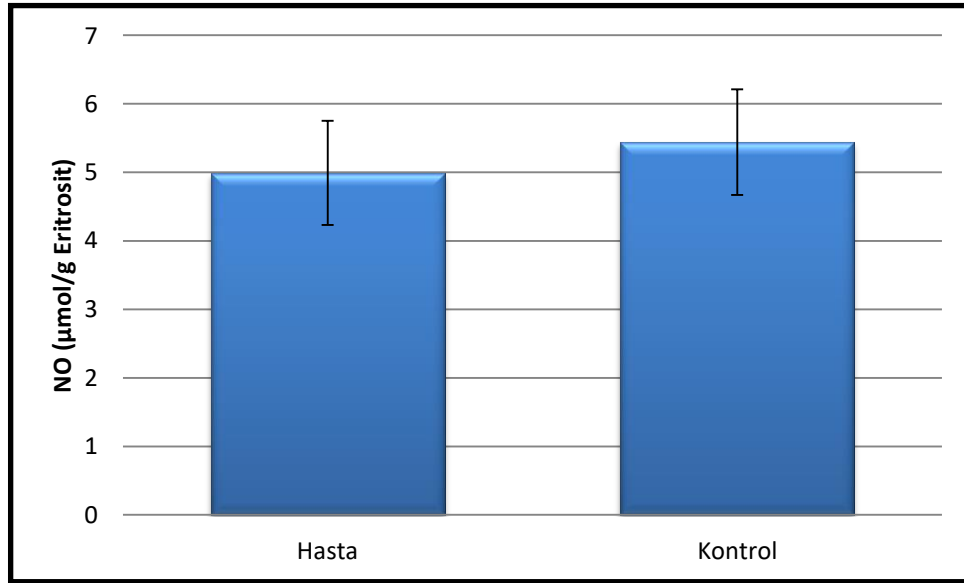
Şekil 4.1. Eritrosit GSH grafiği

Hasta grubun MDA (Eritrosit) ortalaması, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ).



Şekil 4.2. MDA (Eritrosit) grafiği

Hasta grubun NO (Eritrosit) ortalaması, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p:0.008$ ;  $p<0.05$ ).

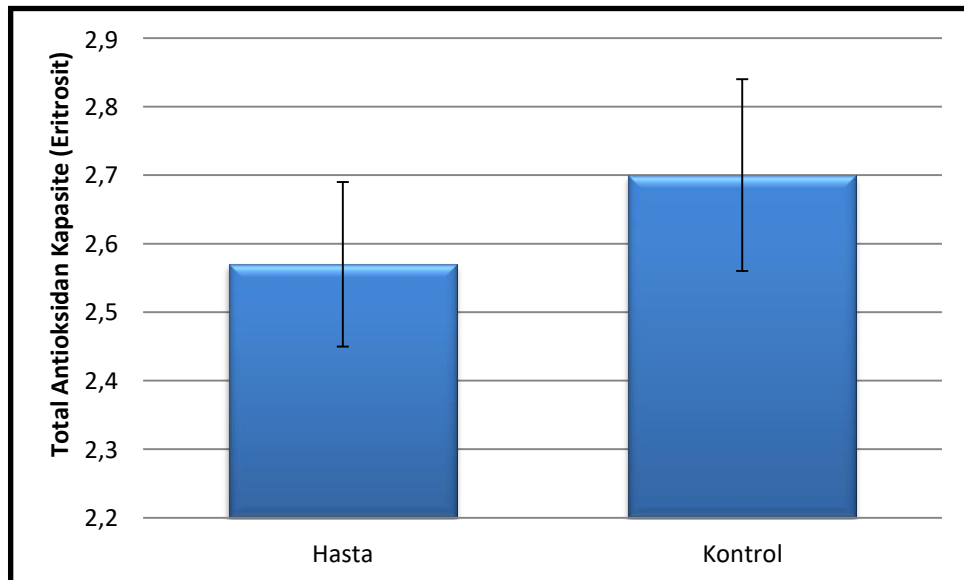


Şekil 4.3. NO grafiği

Gruplar arasında MPO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında Total Oksidan Kapasite (eritrosit) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hasta grubun Total Antioksidan Kapasite (Eritrosit) ortalaması, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ).

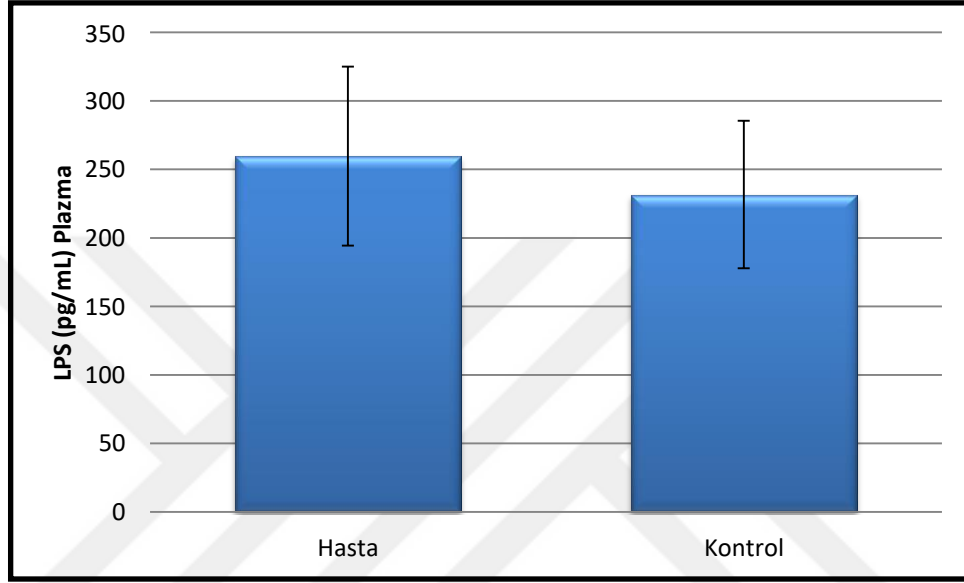


Şekil 4.4. Total Antioksidan Kapasite (Eritrosit) grafiği

Gruplar arasında Oksidatif Stres İndeksi (eritrosit) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

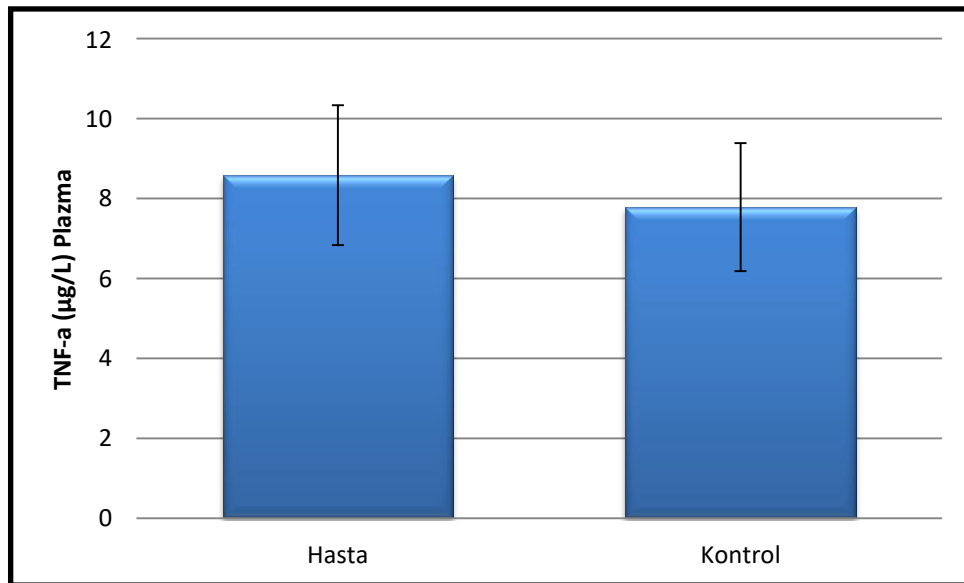
Gruplar arasında IL-6 (plazma) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hasta grubun LPS (plazma) ortalaması, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.011$ ;  $p<0.05$ ).



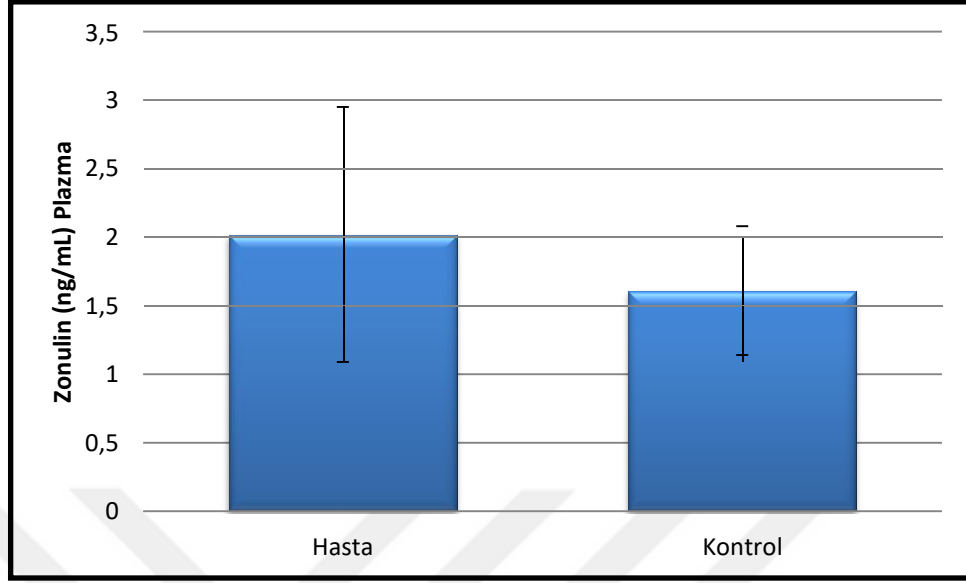
Şekil 4.5. LPS Plazma grafiği

Hasta grubun TNF- $\alpha$  (plazma) ortalaması, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.006$ ;  $p<0.05$ ).



Şekil 4.6. TNF- $\alpha$  (plazma) grafiği

Hasta grubun Zonulin (plazma) ortalaması, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p<0.005$ ;  $p<0.05$ ).



Şekil 4.7. Zonulin (plazma) grafiği

Gruplar arasında MDA (plazma) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında Total Oksidan Kapasite (plazma) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında Total Antioksidan Kapasite (plazma) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

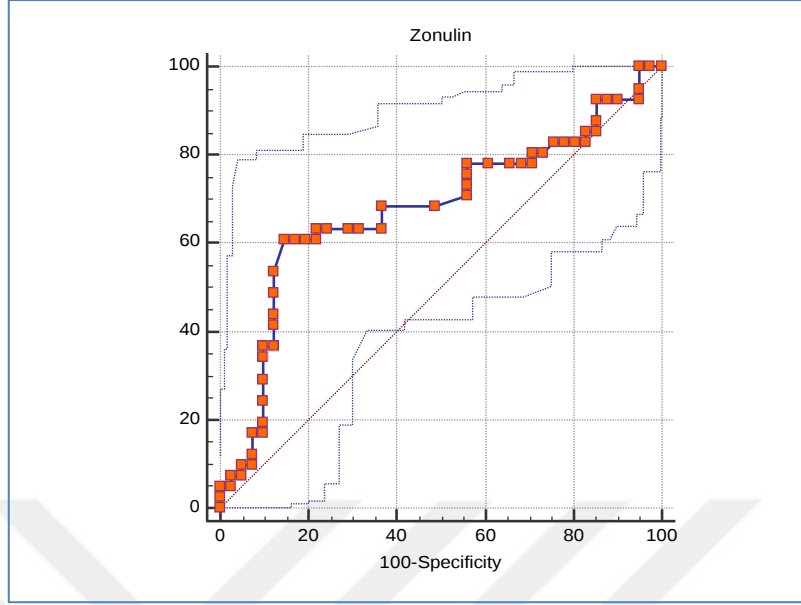
Gruplar arasında Oksidatif Stres İndeksi (plazma) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında Total Thiol (plazma) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında Native Thiol (plazma) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında Disulphide (plazma) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

### Zonulin için cut off noktası tayini



Şekil 4.8. Hastalık (Vitiligo) tanısında zonulin için ROC eğrisi

Vitiligo tanısında zonulin için ROC eğrisi çizilmiştir. Eğri altında kalan alan 0.678, standart hatası 0.06'dır. ROC eğrisi altında kalan alan 0.5'ten anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p:0.004$ ;  $p<0.05$ ). Vitiligo tanısında zonulin için tespit edilen cut-off noktası  $>1.88$ 'dir. Bu değerin duyarlılığı %60.9, özgüllüğü %85.4 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.3. Hasta grupta yaş, hastalık süresi ve VASİ skoru ile zonulin korelasyonu

|                                         | Zonulin |                                                 |
|-----------------------------------------|---------|-------------------------------------------------|
|                                         | r       | p                                               |
| <sup>+</sup> Yaş                        | -0,076  | 0,497                                           |
| <sup>++</sup> Hastalık süresi           | -0,051  | 0,754                                           |
| <sup>++</sup> VASİ                      | -0,026  | 0,873                                           |
| <sup>+</sup> Pearson korelasyon analizi |         | <sup>++</sup> Spearman's rho korelasyon analizi |

Hasta grupta;

Hasta yaşı ve hastalık süresi ile zonulin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

VASİ skoru ile zonulin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.4.** Hasta grupta cinsiyet ve aile öyküsü varlığına göre zonulin değerlendirilmesi

|                     |       | Zonulin          |        |
|---------------------|-------|------------------|--------|
|                     |       | Ort±SS (medyan)  | p      |
| Cinsiyet            | Erkek | 2,15±1,18 (1,91) | 0,896  |
|                     | Kadın | 1,90±0,56 (1,94) |        |
| Aile öyküsü         | Var   | 1,41±0,41 (1,38) | 0,041* |
|                     | Yok   | 2,09±0,95 (1,93) |        |
| Mann Whitney U Test |       | *p<0.05          |        |

Hasta grupta erkekler ile kadınların zonulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

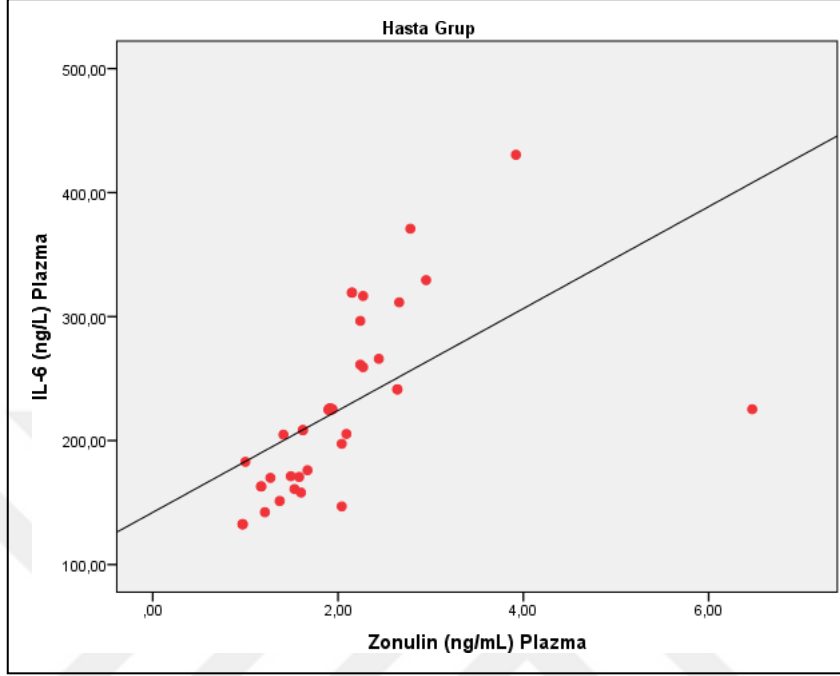
Aile öyküsü olan kişilerin zonulin düzeyleri, aile öyküsü olmayan kişilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p:0.041$ ;  $p<0.05$ ).

**Tablo 4.5.** Hasta grupta zonulin ile çalışma parametrelerinin korelasyonları

| <b>Hasta</b>                                  | <b>Zonulin (ng/mL) Plazma</b> |                                           |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|
|                                               | <b>r</b>                      | <b>p</b>                                  |
| Eritrosit GSH ( $\mu\text{mol/g}$ Eritrosit)  | 0,069                         | 0,666                                     |
| MDA ( $\text{mmol/g}$ Eritrosit)              | -0,135                        | 0,401                                     |
| NO ( $\mu\text{mol/g}$ Eritrosit)             | 0,023                         | 0,885                                     |
| MPO ( $\text{U/g}$ Eritrosit)                 | 0,053                         | 0,741                                     |
| Total Oksidan Kapasite Eritrosit              | -0,295                        | 0,061                                     |
| Total Antioksidan Kapasite Eritrosit          | -0,051                        | 0,752                                     |
| Oksidatif Stres İndeksi Eritrosit             | -0,214                        | 0,178                                     |
| <sup>+</sup> IL-6 ( $\text{ng/L}$ ) Plazma    | 0,849                         | 0,001*                                    |
| <sup>+</sup> LPS ( $\text{pg/mL}$ ) Plazma    | 0,777                         | 0,001*                                    |
| <sup>+</sup> TNF-a ( $\mu\text{g/L}$ ) Plazma | 0,831                         | 0,001*                                    |
| MDA ( $\text{mmol/L}$ ) – Plazma              | -0,174                        | 0,275                                     |
| Total Oksidan Kapasite Plazma                 | -0,093                        | 0,563                                     |
| Total Antioksidan Kapasite Plazma             | -0,095                        | 0,555                                     |
| Oksidatif Stres İndeksi Plazma                | -0,035                        | 0,827                                     |
| Total Thiol ( $\mu\text{mol/L}$ ) – Plazma    | -0,045                        | 0,779                                     |
| Native Thiol ( $\mu\text{mol/L}$ ) – Plazma   | 0,072                         | 0,653                                     |
| Disulphide ( $\mu\text{mol/L}$ ) – Plazma     | 0,160                         | 0,319                                     |
| <i>Pearson korelasyon analizi</i>             |                               | <i>*Spearman's rho korelasyon analizi</i> |
|                                               |                               | <i>*p&lt;0.05</i>                         |

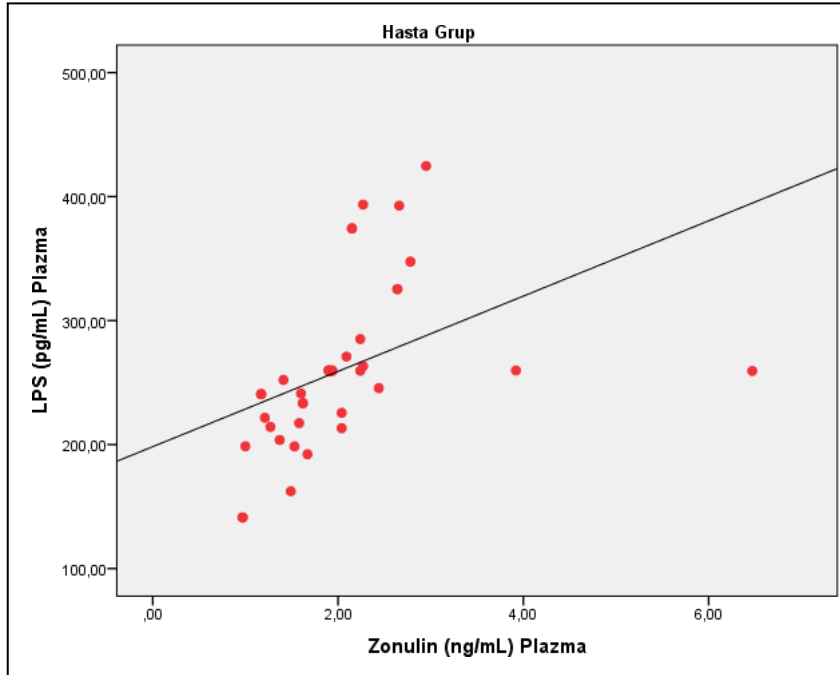
Hasta grupta;

Zonulin düzeyi ile IL-6 arasında pozitif yönlü, iyi düzeyde (%84.9) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ).



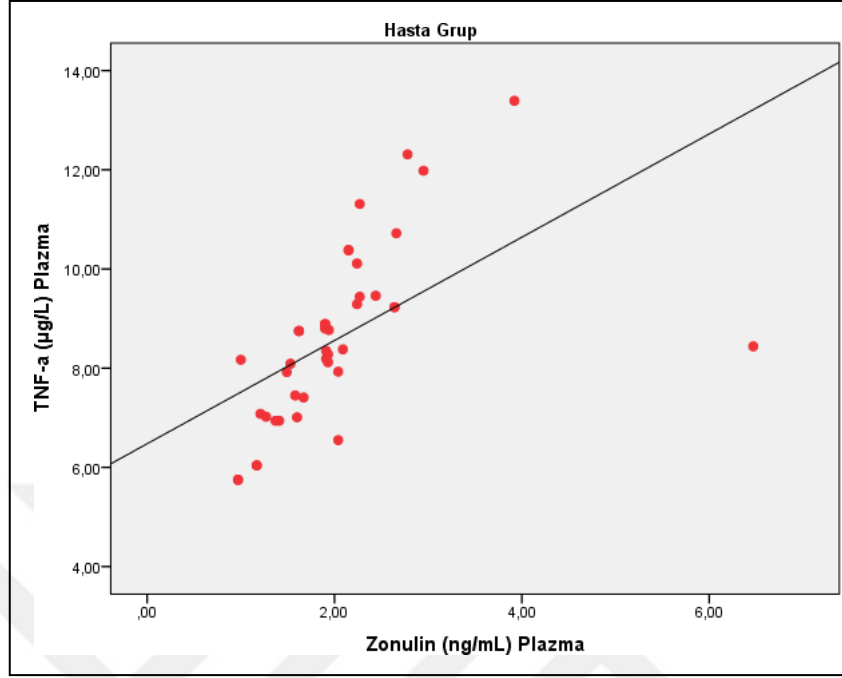
Şekil 4.9. Zonulin ile IL-6 korelasyon grafiği

Zonulin düzeyi ile LPS arasında pozitif yönlü, iyi düzeyde (%77.7) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ).



Şekil 4.10. Zonulin ile LPS korelasyon grafiği

Zonulin düzeyi ile TNF- $\alpha$  arasında pozitif yönlü, iyi düzeyde (%83.1) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0.001$ ;  $p<0.05$ ).



**Şekil 4.11.** Zonulin ile TNF- $\alpha$  korelasyon grafiği

Zonulin düzeyi ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.6.** Kontrol grubunda zonulin ile çalışma parametrelerinin korelasyonları

| Kontrol                                               | Zonulin (ng/mL) Plazma |                                                |
|-------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------|
|                                                       | r                      | p                                              |
| Eritrosit GSH ( $\mu\text{mol/g}$ Eritrosit)          | 0,177                  | 0,267                                          |
| MDA ( $\text{mmol/g}$ Eritrosit)                      | -0,079                 | 0,623                                          |
| NO ( $\mu\text{mol/g}$ Eritrosit)                     | 0,127                  | 0,430                                          |
| MPO (U/g Eritrosit)                                   | -0,083                 | 0,606                                          |
| Total Oksidan Kapasite Eritrosit                      | 0,188                  | 0,238                                          |
| Total Antioksidan Kapasite Eritrosit                  | 0,157                  | 0,328                                          |
| Oksidatif Stres İndeksi Eritrosit                     | 0,024                  | 0,882                                          |
| <sup>+</sup> IL-6 (ng/L) Plazma                       | 0,761                  | 0,001*                                         |
| <sup>+</sup> LPS (pg/mL) Plazma                       | 0,648                  | 0,001*                                         |
| <sup>+</sup> TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g/L}$ ) Plazma | 0,662                  | 0,001*                                         |
| MDA ( $\text{mmol/L}$ ) – Plazma                      | 0,024                  | 0,883                                          |
| Total Oksidan Kapasite Plazma                         | 0,056                  | 0,726                                          |
| Total Antioksidan Kapasite Plazma                     | -0,053                 | 0,741                                          |
| Oksidatif Stres İndeksi Plazma                        | 0,029                  | 0,858                                          |
| Total Thiol ( $\text{umol/L}$ ) – Plazma              | 0,029                  | 0,855                                          |
| Native Thiol ( $\text{umol/L}$ ) – Plazma             | 0,052                  | 0,748                                          |
| Disulphide ( $\text{umol/L}$ ) – Plazma               | 0,115                  | 0,475                                          |
| Pearson korelasyon analizi                            |                        | <sup>+</sup> Spearman's rho korelasyon analizi |
|                                                       |                        | * $p < 0.05$                                   |

Kontrol grubunda;

Zonulin düzeyi ile IL-6 arasında pozitif yönlü, iyi düzeyde (%76.1) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ).

Zonulin düzeyi ile LPS arasında pozitif yönlü, iyi düzeyde (%64.8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ).

Zonulin düzeyi ile TNF- $\alpha$  arasında pozitif yönlü, iyi düzeyde (%66.2) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ).

Zonulin düzeyi ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda vitiligo hastalığında zonulin düzeyine bakarak, vitiligo hastalığında bağırsak geçirgenliğinin durumunu değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca zonulin ile LPS, IL-6, TNF- $\alpha$  ve bazı oksidatif stres belirteçlerinin korelasyonunu araştırdık. İnceleyebildiğimiz kadarıyla literatürde, vitiligo hastalığında bağırsak geçirgenliği ve zonulin ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu açıdan çalışmamız bu konu ile ilgili yapılmış ilk araştırma özelliğini taşımaktadır.

Vitiligo, prevalansı dünyada %0,5-1 arasında değişmekte olan bir hastalıktır. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle beraber herhangi bir ırk ve cinsiyet ayrımı da göstermez. Hastalığın etyopatogenezi halen net olarak belli olmamakla beraber otoimmün ve oksidatif stres teorileri üzerinde en çok durulan konulardır. Çalışmamızda bu hastalığın etyopatogenezinde rol alan faktörleri araştırmayı amaçladık. Bu sayede hem hastalığın oluşmasındaki ana mekanizmaları araştıracağımızı hem de bu faktörlere yönelik olarak yeni tedavi seçeneklerinin neler olabileceği hakkında fikir sahibi olabileceğimizi düşündük.

Son zamanlarda birçok hastalığın bağırsak geçirgenliğindeki artış ile ilişkisi gösterilmiştir. Bağırsak geçirgenliğini gösteren belirteçlerden bir tanesi de zonulindir. Kanda zonulin miktarının artması bağırsak geçirgenliğinin artmasına işaret etmektedir. Zonulin, hücreler arası TJ'lerin bilinen tek fizyolojik modülatörü olup bağırsak geçirgenliğini geri dönüşümlü olarak düzenleyen bir proteindir (136). Zonulin, otoimmün hastalıklar (Tip-1 DM, çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus), bazı tümör veya kanserler (beyin, meme, over, pankreas, akciğer kanseri), nörodejeneratif veya psikiyatrik hastalıklar (multiple skleroz, şizofreni) gibi birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir (136).

Yukarıdaki bilgiler ışığında biz de otoimmünitenin etyopatogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünülen vitiligo hastalığında bağırsak geçirgenliğini zonulin seviyelerine bakarak incelemeyi amaçladık. Ayrıca zonulin düzeylerinin proinflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$ , IL-6 arasındaki ilişkisini, bir endotoksin olan LPS ile olan ilişkisini ve oksidatif stres belirteçleriyle korelasyonunu inceledik.

İnceleyebildiğimiz kadarıyla literatürde, vitiligo hastalığı ve zonulin düzeyi ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Psöriazis, atopik dermatit, rozasea, dermatitis

herpetiformis gibi bazı dermatolojik hastalıklarda bağırsak geçirgenliği ve zonulin arasındaki ilişki ile ilgili yapılmış az sayıda çalışmaya rastladık. Gerdes ve ark.nın 80 hasta ve 80 sağlıklı kontrol grubundan oluşan, psoriasis patogenezinde zonulinin ve TJ'lerin rolünü değerlendirmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada, psoriasis hastalarının serum zonulin seviyelerinin kontrol grubuyla karşılaştırmasında anlamlı fark saptamamışlar ve psoriasis patogenezinde zonulinin rolü olmayabileceği sonucuna varmışlardır (155). Buna karşın Sikora ve ark.nın yaptıkları, 20 kronik plak psöriazisli ve 20 sağlıklı kontrol gruplarından oluşan bir çalışmada, bağırsak epitel TJ proteinlerinden olan claudin-3 konsantrasyonlarını ve IFABP seviyelerini plazmada ölçmüşler. Psöriazis hastalarında kontrol grubuna göre her iki proteinin seviyesinin de yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmacılar bu sonucu, psöriazis hastalarında defektif bağırsak bariyeri olabileceği ve bu bağırsak bariyerinin işlev bozukluğunun, mikrobiyota ve bağışıklık sistemi arasındaki homeostatik dengeyi bozduğu şeklinde yorumlamışlardır (156). Richetta ve ark.nın yaptıkları, 50 psöriazis hastası ve 32 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada, bağırsak geçirgenliğini değerlendirmek için serum zonulin ve LPS konsantrasyonlarını incelemişler. Serum zonulin ve LPS düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptamışlar. Aynı zamanda zonulin ile LPS arasında doğrusal bir korelasyon saptamışlar. Bu verilere dayanarak, sedef hastalığında artan bağırsak bariyeri geçirgenliğinin olduğuna ve TJ aracılı antijenlerin bağırsak bariyerinden geçişinin derideki inflamasyonun tetiklenmesinde rol oynayabileceği sonucuna varmışlar. Aynı zamanda zonulin ve LPS seviyeleri arasındaki lineer korelasyon, barsak bariyer disfonksiyonuna bağlı olarak barsak lümeninden kan dolaşımına bakteriyel bir translokasyona sebep olabileceğini öne sürmüşler (157).

Yüksel M. ve Ülfer G.nin yaptığı 30 rozasea ve 31 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmada rozasea hastalarında bağırsak geçirgenliğini serum zonulin düzeyi ile değerlendirmişler. Bu çalışmada serum zonulin düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptamışlar. Çalışmacılar bu araştırmanın, rozasealı hastalarda serum zonulin düzeylerinin arttığını gösteren literatürdeki ilk çalışma olduğunu belirtmişler (158).

Sheey ve ark.nın 115 atopik dermatitli çocuk hasta ve 140 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada, serum zonulin düzeyleri ve lezyonlu deri biyopsilerinde zonulin ekspresyonları değerlendirilmiş, hasta grubunda kontrol grubuna göre zonulin

seviyelerinin daha yüksek olduğu ve hastalığın şiddetiyle de ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastaların lezyonel derilerinden alınan biyopsi örneklerinde zonulin ekspresyonunun arttığı da gösterilmiştir. Zonulin düzeyleri ile yaş, kilo ve SCORAD indexi arasında pozitif korelasyon bulunurken; total IgE, eozinofil ve yama testinde allerjen sayısı ile ilgili bir ilişki saptamamışlar. Bu çalışma ile araştırmacılar zonulin artışının, derinin bakteriyel kolonizasyonunu engellemek için konak tarafından kullanılan bir savunma mekanizması olabileceğini öne sürmüşlerdir (159).

Smecuol ve arkadaşları dermatitis herpetiformis hastalarında bağırsak geçirgenliği, zonulin düzeyleri ve enteropatiyi araştırmışlar. Bu çalışmada deri biyopsisinde tipik bulgular ile teşhis edilen 18 dermatitis herpetiformis (DH) hastası incelenmiş. Sonuçlar klasik çölyak hastaları, lineer IgA dermatozlu hastalar ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış. DH'li tüm hastalarda bağırsak geçirgenliğini (laktuloz/manitol oranı [lac/man]) normal aralığın dışında saptamışlar. Daha şiddetli enteropatisi olan hastaların bağırsak geçirgenliği anlamlı olarak daha yüksek (  $P < .05$ ) bulunmuş. DH'li hastalar için serum zonulin konsantrasyonu (enzime bağlı immünosorbent tahlili)  $2.1 \pm .3$  ng/mg olarak ölçülmüş ve 16 hastanın 14'ünde (%87.5) anormal derecede yüksek değerler saptanmış. Bu bilgiler ışığında bağırsak geçirgenliğinin artması ve zonulin artışının DH patogeneğinde yer alabilecek muhtemel sebepler olabileceği sonucuna varmışlar (160).

Çalışmamızda vitiligo hastalığında zonulin ekspresyonu artışına bağlı olarak bağırsak geçirgenliğinde artış olup olmadığını saptamak amacıyla vitiligo hastalarının ve sağlıklı gönüllülerin plazma zonulin düzeylerini karşılaştırdık. Hasta grubunda plazma zonulin düzeyi ( $2,02 \pm 0,93$  ng/ml), kontrol grubu zonulin düzeyinden ( $1,61 \pm 0,47$  ng/ml) yüksek bulundu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p:0.005$ ;  $p<0.05$ ). Yaptığımız çalışmanın bu neticesi, bağırsak geçirgenliğindeki artışı gösteren önemli bir biyo belirteç olan zonulin yüksekliğinin vitiligo hastalığının etyopatogeneğinde artmış bağırsak geçirgenliğinin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Bu düşüncenin anlam kazanabilmesi için benzer çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Bağırsak geçirgenliğinin modülasyonuna dayalı yeni terapötik müdahaleler geliştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hasta grubunda zonulin seviyeleri ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve VASI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta grubunda zonulin

seviyeleri, aile öyküsü olanlarda ( $1,41 \pm 0,41$  ng/ml) olmayanlara ( $2,09 \pm 0,95$  ng/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p:0.041$ ;  $p<0.05$ ) düşük olarak saptandı.

Çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarını ayırt etmek için zonulin konsantrasyonunun (ng/ml) cutoff değerlerini belirlemek amacıyla yapılan ROC eğrisi analizinde,  $>1.88$  cutoff değerinde duyarlılığı %60.9 ve özgüllüğü %85,4 olarak saptadık.

Endotoksin ve lipopolisakkarit (LPS) terimleri, sıklıkla birbirinin yerine kullanılmakta olup gram-negatif bakterilerin hücre duvarının ana bileşenini oluşturur. LPS, hidrofobik (lipid A'dan oluşan) ve hidrofilik (karbonhidrat çekirdeği ve polisakkarit O-antijeninden oluşan) bileşene sahip kompleks amfifilik moleküllerdir ve dökülme veya bakteri lizisi yoluyla bakteri hücre duvarından salınır. LPS konsantrasyonları, trilyonlarca kommensal bakterinin barındığı bağırsak lümeninde en yüksektir. Normalde, bağırsak lümenindeki LPS, sağlıklı bağırsak epitelinden geçmez. Bağırsak geçirgenlik bozukluklarında, kusurlu TJ bariyeri, LPS ve diğer lümen antijenlerinin paraselüler akışına izin verir (161-163). Bağırsak dokusu ve dolaşımdaki LPS seviyeleri, inflamatuvar barsak hastalıkları (IBH) ve nekrotizan enterokolitde (NEK) belirgin şekilde yükselir ve inflamatuvar yanıtı aracılık etmede önemli bir rol oynar. IBH ve NEK'de bağırsak iltihabının başlaması ve yayılmasında LPS'nin rolü iyi gösterilmiştir (164, 165). LPS'lerin TJ geçirgenliğini ve bağırsak TJ bariyerinin bozulmasını arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (166, 167). Özellikle LPS, proinflamatuvar mediatörleri (örn. IL-6, TNF- $\alpha$ ) aktive ederek epitel hücreleri ve epitel hücreleri arasındaki TJ'lerin oluşturduğu bariyerin bozukluğunu indükler (168). Yani LPS, hem bağırsak geçirgenliğini arttırıcı bir faktör olabilmekte hem de sistemik bir inflamasyonu tetikleyebilmektedir.

Zonulin ve LPS düzeyleri ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada araştırmacılar bağırsak disbiyozunun ankilozan spondilit (AS) hastalarında bağırsak geçirgenliğine, lokal ve sistemik inflamasyona etkilerini incelemişler. Serum zonulin ve LPS düzeyini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olarak saptamışlar. Bu çalışmada AS'li hastaların iltihaplı bağırsağında yapışık ve istilacı bakterilerin bulunduğu, bu bakterilerin zonulin salınımı yoluyla sızıntılı bir bağırsak bariyerine neden olabileceğine ve bağırsaktan türetilen proteinlerin kan dolaşımına translokasyonunun, sonuçta AS patogeneze katılabilecek sistemik immün değişiklikleri indükleyebileceği sonucuna varmışlar (169).

Jayashree ve arkadaşları, 45 Tip-2 DM hastası ve aynı sayıda sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada zonulin, LPS, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerini incelemişler. Bu parametrelerin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar. Ayrıca LPS aktivitesi ile (LPS/HDL oranı, LPS aktivitesinin fonksiyonel bir ölçüsü olarak kabul edilmiş) zonulin, IL-6 ve TNF- $\alpha$  arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptamışlar. Bu çalışmalarının Asyalı Hint Tip-2 DM hastalarında artmış dolaşım LPS, LPS aktivitesi ve zonulin seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren ilk rapor olduğunu vurgulamışlar ve bunların yeni proinflamasyon ve zayıf glisemik kontrol biyobelirteçleri olabileceğini ifade etmişlerdir (170).

Loffredo ve arkadaşları, 40 periferik arter hastalığı (PAH) bulunan ve 40 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmalarında PAH hastalarında ve kontrol grubunda serum lipopolisakkariti (LPS) ve oksidatif stresi değerlendirmeyi amaçlamışlar. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PAH grubunda zonulin, LPS ve oksidatif stres belirteçlerini yüksek olarak saptamışlar. LPS serum seviyeleri aterosklerotik yük ile ilişkilendirilmiştir. LPS ile zonulin arasında ve LPS ile oksidatif stres belirteçleri arasında doğrudan bir korelasyon saptamışlar. Bu bulgular doğrultusunda, aterosklerotik yük ve oksidatif stres ile yakından ilişkili olan PAH hastalarında LPS'nin yükseldiğini göstermişler. Araştırmacılar, LPS ve zonulin arasındaki korelasyonun, bağırsak geçirgenliğindeki değişikliklerin ve periferik dolaşımda LPS translokasyonunun potansiyel bir tetikleyicisi olabileceğini savunmuşlardır (171).

Yukarıdaki çalışma sonuçlarıyla benzer olarak biz de çalışmamızda zonulin düzeyi ile LPS arasında pozitif yönlü, iyi düzeyde (%64.8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ). Bu bulgular ışığında, LPS'nin vitiligo bağırsak geçirgenliğinin artışında rol alabileceğini ve aynı zamanda dolaşımda artan LPS düzeyinin vitiligo hastalığında melanositlerin yıkımına sebep olan immün cevabın oluşmasında rolü olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca LPS düzeyinin yüksek olarak saptanması, vitiligo hastalarında olası bir bağırsak disbiyozu olabileceğine de işaret etmektedir.

Vitiligo etyopatogenezinde son yıllarda en çok kabul gören düşüncelerden biri de otoimmün teoridir. Bu teorinin kabul görmesinde etkili olan bazı hususlar şunlardır: Vitiligo sıklıkla otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermekte, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları yoluyla tanımlanan çoğu vitiligo duyarlılık lokusu immünomodülatör proteinleri kodlamaktadır ve belirgin immün hücre elemanlarının

aktif olarak depigmentasyona uğrayan cildin perilezyonel sınırında bulunmasıdır (172). Vitiligonun T hücre aracılı bir otoimmün hastalık olduğu ve aktive edilmiş CD8+ sitotoksik T hücrelerinin melanosit disfonksiyonu, depigmentasyon ve apoptozda rol oynadığı öne sürülmüştür (173). Doğal bağışıklık sisteminde bu hücresel yanıtın başlamasında rolü olduğu bilinmektedir. Sitokinler bağışıklık sisteminin en önemli araçları olduğundan, bu araçların otoimmün hastalıkların etiyolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İmmün homeostazın korunmasında anahtar rol oynayan sitokinler, vitiligo patogeneğinde de çok önemlidir. Yapılan çalışmalar vitiligo hastalarının cilt ve serumundaki pro- ve anti-inflamatuar sitokinler arasında bir dengesizlik olduğunu göstermektedir.

Singh ve arkadaşları, 80 vitiligo hastası ve sağlıklı kontrollerle yaptıkları çalışmada vitiligo patogeneğinde sitokinlerin rolünü araştırmak amacıyla IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$  ve IFN $\gamma$  düzeylerini hasta ve sağlıklı grupların serumlarında incelemişler. Hasta grubundaki ortalama serum IL-6 ve IL-2 seviyeleri, normal kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek., vitiligolu hastalarda ortalama serum IFN $\gamma$  düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede düşük, vitiligo ve sağlıklı kontroller arasında serum TNF- $\alpha$  düzeyinde anlamlı bir fark saptamamışlar (174).

Yang ve arkadaşları vitiligo hastaları ve sağlıklı gönüllüler ile yaptıkları çalışmada, sağlıklı kontrol grubundaki gönüllülerin kanında IL-6, IL-17 ve TNF- $\alpha$  ekspresyon seviyeleri vitiligo grubuna göre anlamlı derecede düşük ve aradaki farkları da istatistiksel olarak anlamlı saptamışlar (175).

Sushama ve arkadaşlarının 60 vitiligo hastası (30'ar lokalize ve generalize) ve 30 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında serum IL-2, IL-6, IL-17, IL-22 ve TNF- $\alpha$  seviyelerini hasta ve sağlıklı grupta karşılaştırmışlar. Hem lokalize vitiligoda hem de generalize vitiligoda IL-2, IL-6, IL-17, IL-22 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiğini gözlemlemişler. IL-2, lokalize vitiligoda; IL-17 ve IL-22 ise generalize vitiligoda önemli ölçüde artmış olarak görülmüş. Lokalize vitiligoda hastalık aktivitesi serum TNF- $\alpha$  seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterirken, generalize vitiligolu hastalarda IL-17'nin vücut yüzey alanı ile pozitif korelasyonu gözlenmiş. Bu bulgulara dayanarak araştırmacılar, Th17 hücreleri tarafından salgılanan sitokinlerin, hastalığın yaygınlığı ile orantılı olarak arttıkça, vitiligonun sürdürülmesinde ve yayılmasında önemli bir rol oynadığını savunmuşlar. Ayrıca TNF- $\alpha$ 'nın hastalığın aktivitesi ile

orantılı olarak arttığından agresif hastalığı olan hastayı tanımlamak için biyobelirteç görevi görebileceğini belirtmişler (176).

Yine başka bir çalışmada generalize vitiligo hastalarında IL-6, IL-17, IL-37 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olarak gözlemlenmişler. Vitiligo patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerde ve bunu dengelemek için de antiinflamatuvar sitokinlerde (IL-37) artış olduğunu saptamışlar. Araştırmacılar bu çalışmadan sitokinlerin hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir yere sahip olduğu ve bu nedenle agresif tedavi gerektiren ilerleyici hastalığı olan hastaları belirlemek için bir biyobelirteç görevi görebileceklerini düşünmüşler (177).

Bizde yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grubunda IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerini inceledik. Gruplar arasında IL-6 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptamazken, hasta grubun TNF- $\alpha$  düzeyini kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptadık ( $p:0.006$ ;  $p<0.05$ ). Zonulin düzeyi ile IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında pozitif yönlü ve anlamlı derecede bir korelasyon saptadık. Yukarıda belirtilen çalışmalar ve literatürdeki birçok çalışmada IL-6 seviyeleri vitiligo hastalarında yüksek bulunurken bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında IL-6 düzeyleri açısından fark saptanmadı. Biz de yapılan çalışmalara (175-177) benzer şekilde TNF- $\alpha$  düzeyini vitiligo hastalarında yüksek olarak saptadık. Zonulin seviyesi ile IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın pozitif yönlü korelasyon göstermesini, vitiligo hastalığında bağırsak geçirgenliği artışı ile meydana gelen antijen translokasyonunun immün yanıtı tetiklediğine bir işaret olarak görmekteyiz. TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile vitiligo hastalığında iyileşmenin sağlanması da çalışmamızı destekler niteliktedir. Ancak, vitiligo hastalığında TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile tedavide farklı sonuçlar elde edilmiştir. Vitiligo hastalığında TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin etkinliği ile ilgili yapılmış çalışmaların derlendiği çalışmada (178) araştırmacılar, aslında TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin aktif generalize vitiligosu bulunan hastalarda başarılı sonuçlar elde ettiğini fakat otoimmün hastalığı olanlarda vitiligoda kötüleşmenin görülebileceğini, başka hastalık için TNF- $\alpha$  inhibitörü kullananlarda ise de novo vitiligo gelişebileceğini göstermişlerdir. TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile başarılı sonuçlar alınmasına karşın vitiligoda kötüleşmenin veya de novo vitiligo gelişiminin olması, bize TNF- $\alpha$ 'nın proinflamatuvar ve melanogenez inhibisyonu etkilerinin yanında henüz bilinmeyen başka görevinin de olabileceğini düşündürüyor.

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge

sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum özetle: Serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır. Bir başka deyişle, antioksidan ve oksidanlar arasındaki denge, oksidanlar lehinde ise, bu durum oksidatif stres olarak isimlendirilir (179). Oksidatif stres birçok yönden hücre hasarı oluşturabilir. Oksidatif stres, vitiligoda melanosit kaybında da olası patojenik olaylardan biri olarak kabul edilir. Melanositlerde ROS artışıyla birlikte oluşan oksidatif stres, hücre yüzeyinde çeşitli otoantijenlerin ve bazı uyarıların oluşumunu tetiklemektedir. Bunun sonucunda da önce doğal başıklık ve sonrasında da adaptif bağışıklığın devreye girip melanositlerde hasar oluşturduğu düşünülmektedir. Yani oksidatif stresin etkisiyle oluşan hatalı protein üretimi sonucunda otoimmün bir yanıt olduğu vitiligoda savunulan bir görüştür (180). Bu sebepten ötürü oksidatif stres belirteçleri ile vitiligo arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur.

Oksidan ve antioksidan görevi gören birçok enzim veya enzim olmayan molekül mevcuttur. Oksidatif stres durumunu belirlemek için birçok göstergeden faydalanılmaktadır. Glutasyon organizmada önemli bir antioksidan görevi taşımaktadır. Redükte glutatyonun (GSH) azalması oksidatif stresin arttığına bir işarettir (181). Yine antioksidan kapasiteyi gösteren TAS ve oksidan kapasiteyi gösteren TOS önemli belirteçlerdir. OSI total oksidan seviyenin total antioksidan seviyeye yüzde olarak oranı şeklinde hesaplanmakta olup, oksidatif stresin bir göstergesi olarak bilinmektedir.

Altmış vitiligo hastası ve 62 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada TAS, glutasyon peroksidaz aktivitesi (GPX aktivitesi)'ni plazmada karşılaştırılmış. Vitiligosu olan tüm hastalarda kontrol grubuna göre düşük TAS ve düşük GPX aktivitesi seviyelerini saptamışlar. Antioksidan faktörlerin tüketilmesinin (düşük TAS ve düşük GPX aktivitesi) vitiligo ile açıkça ilişkili olduğu sonucuna varmışlar (182).

Akoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada vitiligo hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda TAS, TOS ve OSI'yı alınan kan örneklerinde incelemişler. Vitiligolu hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük TAS ve daha yüksek TOS ve OSI değerleri gözlemlenmiş. Hem lokalize hem de generalize vitiligo, kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük TAS ve daha yüksek TOS ve OSI değerleri ile ilişkili bulunmuş. Ve bu üç parametredeki durumun vitiligo tipi ile farklılık göstermediğini saptamışlar.

Araştırmacılar bu verilere dayanarak, vitiligolu hastalarda sistemik bir oksidatif stresin olduğunu ve hastaların global antioksidan kapasitesinin oksidatif süreçlere karşı bir savunma mekanizması yoluyla tükenmiş olabileceğini belirtmişler. Ayrıca TOS/TAS durumundaki dengesizliğin, hastalığın klinik varyantından bağımsız olarak vitiligo etyopatogenezinde önemli bir role sahip olabileceğini ifade etmişler (183). Yine literatürde benzer şekilde glutatyon, TAS, TOS ve OSI düzeylerinin vitiligo hastalarında oksidatif stres lehine kaydığını gösteren başka çalışmalar da vardır (184-186).

Malondialdehid, lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve oksidatif stresin arttığının önemli bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda vitiligo hastalarında MDA düzeyinin arttığı çalışmalarda bildirilmiştir (186-188). Yine yapılan bir meta analizde süperoksit dismutaz (SOD) ve MDA düzeylerinin yüksekliği ile vitiligo arasında bir ilişkinin olabileceği bildirilmiştir (189).

Miyeloperoksidaz, esas olarak nötrofiller ve monositlerde eksprese edilen hem peroksidazların üst ailesinin bir üyesidir. MPO'dan türetilen reaktif türler, nötrofil antimikrobiyal aktivitesinde ve öncelikle fagositoza katılarak çeşitli patojenlere karşı insan savunmasında önemli bir rol oynar. Dolaşımdaki yüksek MPO seviyeleri, iltihaplanma ve artan oksidatif stres ile ilişkilidir (190). Yapılan bir çalışmada vitiligolu hastalarda miyeloperoksidaz enzim aktivitesini ve gen polimorfizmi incelenmiştir. Plazma MPO düzeyinin vitiligo hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu, vitiligolu hastalarda MPO G-463A genotipi ve alel dağılımı açısından anlamlı bir farklılık olmadığını saptamışlar (191). Bakabildiğimiz kadarıyla vitiligo hastalarında MPO düzeyi ile ilgili başka çalışmaya rastlamadık.

Başlangıçta çevresel bir kirlenici olarak kabul edilen nitrik oksit (NO), 1987 yılında endotel kaynaklı büyüme faktörü olarak keşfinden bu yana birçok araştırmanın konusu olmuştur. Kapsamlı araştırmalar, nitrik oksidin inflamasyon, vasküler ve nörolojik düzenleme işlevleri gibi çeşitli patolojik ve fizyolojik rollerini ortaya çıkarmıştır (192). NO, hücrelerde nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri tarafından L-arginin'den üretilen bir serbest radikaldir. İnflamatuar koşullarda NOS'ta bir artış vardır ve bu, normal insan melanositleri etrafındaki inflamatuvar hücrelerin sitotoksik etkisine katkıda bulunur. NO türlerinin anormal in vivo üretiminin, melanositlerin hücre dışı matrikse bağlanmasını azalttığı ve depigmentasyona katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (193). Ayrıca NO'nun normal insan melanositlerinin kendi kendini yok etmesine yol açabileceği bildirilmiştir (194). Yıldırım ve arkadaşları serum NO seviyelerinin vitiligo

hastalarında yüksek olduğunu bildirmişler (195). Başka bir çalışmada ise serum NO seviyeleri açısından vitiligo hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanamamış (196).

Oksidatif stres ve inflamasyonu tanımlamak için kullanılan biyokimyasal belirteçlerden biri de dinamik tiyol/disülfid dengesidir. Vücuttaki toplam antioksidanların önemli bir kısmını oluşturan tiyoller, kükürt içeren ve vücudun reaktif oksijen türlerine karşı savunmasında önemli rol oynayan bileşiklerdir. Ayrıca hücresel enzimatik aktiviteyi, antioksidan korumayı, detoksifikasyonu ve programlanmış hücre ölümünü düzenlemede kritik derecede önemli bir rol oynarlar. Plazma tiyollerinin serbest radikalleri fizyolojik olarak temizlemede ve çeşitli mekanizmalarla antioksidanlar olarak hareket etmede oynadığı rol yaygın olarak kabul edilmektedir (197). Bu anlamda vitiligoda da yapılmış araştırmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada vitiligo hastalarında kontrol grubuna göre total tiyol ve nativ tiyol düzeyleri daha yüksek olarak saptanmış (198). Aksoy M. ve Çelik H. yaptıkları çalışmada, tiyol/disülfid dengesi açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptamamışlar. Ayrıca nativ tiyol, disülfid ve toplam tiyol düzeylerinde de kontrol grubu ile vitiligo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişler (199).

Yaptığımız bu çalışmada oksidatif stres düzeyini belirlemek için hasta ve sağlıklı kontrol grubunda TAS, TOS, OSI, GSH, NO, MPO, MDA düzeylerini eritrositlerde; TAS, TOS, OSI, MDA, Total Tiyol, Nativ Tiyol ve Disülfid değerlerini plazmada inceledik. Hasta ve kontrol grubunda plazmada bakılan oksidatif stres belirteçleri düzeyi açısından anlamlı bir fark saptamadık. Hasta grubunda kontrol grubuna göre eritrositlerde incelenen GSH, NO, TAS düzeyleri düşük, MDA düzeyi yüksek saptanırken; MPO, TOS, OSI düzeyleri açısından ise anlamlı bir fark saptamadık. Bu sonuçlara dayanarak: Oksidatif stresin vitiligo patogenezinde önemli bir rolünün olduğunu, kronik bir hastalık olan vitiligoda plazmada oksidatif stres açısından kompenzasyonun sağlandığını buna karşın eritrositlerde oksidan-antioksidan dengesinin oksidatif stres lehine kaydığını ve kompenzasyonun sağlanmadığını düşünmekteyiz. Yine çalışmamızda hasta grubunda zonulin düzeyi ile oksidatif stres belirteçleri arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık. Plazmada oksidatif stres açısından dengenin sağlanmış olmasına karşın eritrositlerde bu dengenin oksidatif stres lehine kaymış olmasından dolayı oksidatif stresin bağırsak geçirgenliğine etkisinin olup olmadığını daha net olarak ortaya koymak için doku düzeyinde bu değerlerin çalışılması gerektiği kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamız vitiligo hastalığında bağırsak geçirgenliğinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle önem taşımaktadır.
- Çalışmamızda vitiligo hastalarında zonulin seviyesinin arttığını, dolayısıyla bağırsak geçirgenliğinin artmış olabileceğini gösterdik.
- Bağırsak geçirgenliğine yönelik dikkat edilecek hususlar ya da geliştirilecek yeni tedavi ajanları vitiligoda kullanılacak tedavi modaliteleri arasına girebilir
- LPS'nin vitiligoda bağırsak geçirgenliğinin artışında rol alabileceğini ve aynı zamanda dolaşımda artan LPS düzeyinin vitiligo hastalığında melanositlerin yıkımına sebep olan immün cevabın oluşmasında yer alabileceğini düşünmekteyiz
- LPS düzeyinin yüksek olarak saptanması, vitiligo hastalarında olası bir bağırsak disbiyozu olabileceğine de işaret etmektedir.
- TNF- $\alpha$ , vitiligo patogenezinde önemli bir etkiye sahiptir. TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Buna karşın vitiligoda kötüleşmenin veya de novo vitiligo gelişiminin olması, bize TNF- $\alpha$ 'nın proinflatuvar ve melanogenez inhibisyonu etkilerinin yanında ikincil bir görevinin daha olabileceğini düşündürdü.
- Vitiligo hastalarında oksidatif stres artmış olup bunun bağırsak geçirgenliği üzerine etkisinin daha iyi anlaşılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ezzedine K, Whitton M, Pinart M. Interventions for vitiligo. *Jama*. 2016;316(16):1708-9.
2. Baykal UDL, Bahadır S. Çocuklarda Vitiligo Tedavisi ve Yeni Tedavi Yaklaşımları.
3. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview: part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(3):473-91.
4. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological reviews*. 2011.
5. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2005;2(9):416-22.
6. Tarlé RG, Nascimento LMD, Mira MT, Castro CCSd. Vitiligo-part 1. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014;89:461-70.
7. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology*. 2007;73(3):149.
8. Barman S. Switra and its treatment in Veda. *Ancient science of life*. 1995;15(1):71.
9. SO K. Vitiligo. *American Academy of Dermatology*. 1998;38(5):647-68.
10. Millington GW, Levell NJ. Vitiligo: the historical curse of depigmentation. *International journal of dermatology*. 2007;46(9):990-5.
11. Kopera D. Historical aspects and definition of vitiligo. *Clinics in dermatology*. 1997;15(6):841-3.
12. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, et al. Vitiligo: concise evidence based guidelines on diagnosis and management. *Postgraduate medical journal*. 2010;86(1018):466-71.

13. Ortonne J. Hypomelanoses and hypermelanoses. *Dermatology in general medicine*. 2003.
14. Spritz RA, Andersen GH. Genetics of vitiligo. *Dermatologic clinics*. 2017;35(2):245-55.
15. Le Cat C-N. Traité de la couleur de la peau humaine en général, de celle des nègres en particulier et de la métamorphose d'une de ces couleurs en l'autre, soit de naissance, soit accidentellement... par M. Le Cat 1765.
16. Stuttgart G. Die vitiligo in erbbiologischer betrachtung. *Z Haut Geschlechtskr*. 1950;9:451-7.
17. Teindl H. Familial vitiligo. *Zeitschrift für Haut-und Geschlechtskrankheiten*. 1950;9(11):457-62.
18. Mohr J. Vitiligo in a pair of monozygotic twins. *Acta genetica et statistica medica*. 1951:252-5.
19. Vogel F. Dermatological observations on monozygotic twins: vitiligo, ichthyosis simplex, psoriasis. *Zeitschrift für Haut-und Geschlechtskrankheiten*. 1956;20(1):1-4.
20. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Research*. 2003;16(3):208-14.
21. Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, et al. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment cell research*. 2005;18(4):300-5.
22. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo. *Dermatologic immunity*. 2008;10:244-57.
23. Kroon MW, Vrijman C, Chandeck C, Wind BS, Wolkerstorfer A, Luiten RM, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Hormone research in paediatrics*. 2013;79(3):137-44.
24. Spritz RA. Shared genetic relationships underlying generalized vitiligo and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2010;20(7):745-54.

25. Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T. Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergology International*. 2011;60(4):505-8.
26. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: a review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-92.
27. Yu R, Broady R, Huang Y, Wang Y, Yu J, Gao M, et al. Transcriptome analysis reveals markers of aberrantly activated innate immunity in vitiligo lesional and non-lesional skin. *PloS one*. 2012;7(12):e51040.
28. Van Den Boorn JG, Picavet DI, Van Swieten PF, Van Veen HA, Konijnenberg D, Van Veelen PA, et al. Skin-depigmenting agent monobenzone induces potent T-cell autoimmunity toward pigmented cells by tyrosinase haptenation and melanosome autophagy. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011;131(6):1240-51.
29. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(12):1216-25.
30. Tulic MK, Cavazza E, Cheli Y, Jacquel A, Luci C, Cardot-Leccia N, et al. Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T-cell autoreactivity in vitiligo. *Nature communications*. 2019;10(1):1-13.
31. Thulasingham S, Massilamany C, Gangaplara A, Dai H, Yarbaeva S, Subramaniam S, et al. miR-27b\*, an oxidative stress-responsive microRNA modulates nuclear factor-kB pathway in RAW 264.7 cells. *Molecular and cellular biochemistry*. 2011;352(1):181-8.
32. Mosenson JA, Zloza A, Nieland JD, Garrett-Mayer E, Eby JM, Huelsmann EJ, et al. Mutant HSP70 reverses autoimmune depigmentation in vitiligo. *Science translational medicine*. 2013;5(174):174ra28-ra28.
33. Toosi S, Orlow SJ, Manga P. Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8. *Journal of investigative dermatology*. 2012;132(11):2601-9.
34. Mosenson JA, Eby JM, Hernandez C, Le Poole IC. A central role for inducible heat-shock protein 70 in autoimmune vitiligo. *Experimental dermatology*. 2013;22(9):566-9.

35. Rocha IM, Oliveira LJM, De Castro LCM, De Araújo Pereira LI, Chaul A, Guerra JG, et al. Recognition of melanoma cell antigens with antibodies present in sera from patients with vitiligo. *International journal of dermatology*. 2000;39(11):840-3.
36. Cui J, Arita Y, BYSTRYN JC. Characterization of vitiligo antigens. *Pigment cell research*. 1995;8(1):53-9.
37. Norris D, Capin L, Muglia J, Osborni R, Zerbe G, Bystry J, et al. Enhanced susceptibility of melanocytes to different immunologic effector mechanisms in vitro: potential mechanisms for postinflammatory hypopigmentation and vitiligo. *Pigment Cell Research*. 1988;1:113-23.
38. Ongenae K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Research*. 2003;16(2):90-100.
39. Naughton GK, Eisinger M, Bystry J-C. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *Journal of investigative dermatology*. 1983;81(6):540-2.
40. Norris DA, Kissinger RM, Naughton GM, Bystry JC. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Journal of investigative dermatology*. 1988;90(6):783-9.
41. Oyarbide-Valencia K, van den Boorn JG, Denman CJ, Li M, Carlson JM, Hernandez C, et al. Therapeutic implications of autoimmune vitiligo T cells. *Autoimmunity reviews*. 2006;5(7):486-92.
42. Van Den Boorn JG, Konijnenberg D, Delleman TA, Van Der Veen JW, Bos JD, Melief CJ, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(9):2220-32.
43. Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen J-L, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *The Journal of experimental medicine*. 1998;188(6):1203-8.

44. Boniface K, Jacquemin C, Darrigade A-S, Dessarthe B, Martins C, Boukhedouni N, et al. Vitiligo skin is imprinted with resident memory CD8 T cells expressing CXCR3. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(2):355-64.
45. Dwivedi M, Kemp EH, Laddha NC, Mansuri MS, Weetman AP, Begum R. Regulatory T cells in vitiligo: implications for pathogenesis and therapeutics. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(1):49-56.
46. Lin M, Zhang B-X, Shen N, Dong X-J, Zhang C, Qi X-Y, et al. Regulatory T cells from active non-segmental vitiligo exhibit lower suppressive ability on CD8+ CLA+ T cells. *European Journal of Dermatology*. 2014;24(6):676-82.
47. Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. 2015;3(3):221.
48. Wang X, Wang Q, Wu J, Jiang M, Chen L, Zhang C, et al. Increased expression of CXCR 3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL 10 as a potential clinical marker for vitiligo. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(6):1318-26.
49. Nada HR, El Sharkawy DA, Elmasry MF, Rashed LA, Mamdouh S. Expression of Janus Kinase 1 in vitiligo & psoriasis before and after narrow band UVB: A case–control study. *Archives of dermatological research*. 2018;310(1):39-46.
50. Gauthier Y, Andre MC, Taïeb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Research*. 2003;16(4):322-32.
51. Dell'Anna M, Mastrofrancesco A, Sala R, Venturini M, Ottaviani M, Vidolin A, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology*. 2007;32(6):631-6.
52. Zedan H, Abdel-Motaleb AA, Kassem NMA, Hafeez HAA, Hussein MRA. Low glutathione peroxidase activity levels in patients with vitiligo. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2015;19(2):144-8.
53. Schallreuter KU, Wood JM. Thioredoxin reductase—its role in epidermal redox status. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2001;64(2-3):179-84.

54. Schallreuter K, Pittelkow M. Defective calcium uptake in keratinocyte cell cultures from vitiliginous skin. *Archives of dermatological research*. 1988;280(3):137-9.
55. Xie H, Zhou F, Liu L, Zhu G, Li Q, Li C, et al. Vitiligo: how do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity? *Journal of Dermatological Science*. 2016;81(1):3-9.
56. Wang Y, Li S, Li C. Perspectives of new advances in the pathogenesis of vitiligo: from oxidative stress to autoimmunity. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25:1017.
57. Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taieb A. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *British Journal of Dermatology*. 2003;148(1):95-101.
58. Le Poole I, Das P, Van Den Wijngaard R, Bos J, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Experimental dermatology*. 1993;2(4):145-53.
59. Behl P, Agarwal A, Srivastava G. Etiopathogenesis of vitiligo: are we dealing with an environmental disorder? *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 1999;65(4):161-7.
60. Karıncaoğlu Y, Doğan G. Vitiligo: Etiyopatogenez, klinik ve tedavi. 2001.
61. Oliver EA, Schwartz L, Warren LH. Occupational leukoderma: preliminary report. *Journal of the American Medical Association*. 1939;113(10):927-8.
62. Sasaki M, Kondo M, Sato K, Umeda M, Kawabata K, Takahashi Y, et al. Rhododendrol, a depigmentation-inducing phenolic compound, exerts melanocyte cytotoxicity via a tyrosinase-dependent mechanism. *Pigment cell & melanoma research*. 2014;27(5):754-63.
63. Nishigori C, Aoyama Y, Ito A, Suzuki K, Suzuki T, Tanemura A, et al. Guide for medical professionals (ie dermatologists) for the management of Rhododendrol-induced leukoderma. *The Journal of dermatology*. 2015;42(2):113-28.
64. Behl P, Kotia A, Sawal P. Vitiligo: Age-group related trigger factors and morphological variants. *Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology*. 1994;60(5):275-9.

65. Mattox AR, Chappell JA, Hurley MY. New-onset vitiligo during long-term, stable infliximab treatment of pityriasis rubra pilaris. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2013;12(2):217-9.
66. Collins LK, Chapman MS, Carter JB, Samie FH. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Current problems in cancer*. 2017;41(2):125-8.
67. Ezzedine K, Lim H, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan C, et al. Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(3):E1-13.
68. Park J-H, Jung M-Y, Lee J-H, Yang J-M, Lee D-Y, Park KK. Clinical course of segmental vitiligo: a retrospective study of eighty-seven patients. *Annals of dermatology*. 2014;26(1):61-5.
69. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Y H. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedber IM, AF A, editors. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill 1999. p. 945-1017.
70. J O. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna JL, Jorizzo JL, RP R, editors. *Dermatology*. 4nd ed: Elsevier Limited; 2018. p. 1087-96.
71. Hann S-K, Kim Y-S, Yoo JH, Chun Y-S. Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(4):589-96.
72. Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, Seneschal J, Mossalayi D, AlGhamdi K, et al. Halo nevi association in nonsegmental vitiligo affects age at onset and depigmentation pattern. *Archives of dermatology*. 2012;148(4):497-502.
73. Patrizi A, Bentivogli M, Raone B, Dondi A, Tabanelli M, Neri I. Association of halo nevus/i and vitiligo in childhood: a retrospective observational study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(2):e148-e52.
74. Paradisi A, Tabolli S, Didona B, Sobrino L, Russo N, Abeni D. Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(6):1110-6.

75. Quaglini P, Marengo F, Osella-Abate S, Cappello N, Ortoncelli M, Salomone B, et al. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Annals of Oncology*. 2010;21(2):409-14.
76. Wagoner MD, Albert DM, Lerner AB, Kirkwood J, Forget BM, Nordlund JJ. New observations on vitiligo and ocular disease. *American journal of ophthalmology*. 1983;96(1):16-26.
77. Ma S-H, Ang M-D, Chang Y-T, Dai Y-X. Association between vitiligo and hearing loss: A systemic review and metaanalysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021.
78. Sarkar S, Sarkar T, Sarkar A, Das S. Vitiligo and psychiatric morbidity: a profile from a vitiligo clinic of a rural-based tertiary care center of eastern India. *Indian Journal of Dermatology*. 2018;63(4):281.
79. Sangma LN, Nath J, Bhagabati D. Quality of life and psychological morbidity in vitiligo patients: A study in a teaching hospital from North-East India. *Indian journal of dermatology*. 2015;60(2):142.
80. Mishra N, Rastogi MK, Gahalaut P, Agrawal S. Dermatology specific quality of life in vitiligo patients and its relation with various variables: A hospital based cross-sectional study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2014;8(6):YC01.
81. Kussainova A, Kassym L, Akhmetova A, Glushkova N, Sabirov U, Adilgozhina S, et al. Vitiligo and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2020;15(11):e0241445.
82. Demirel BG, Borlu M. Vitiligo Tedavisi ve Yeni Tedavi Yaklaşımları. *Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi*. 2010;4(2).
83. Gawkrödger D. Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists; Clinical Standards Department, Royal College of Physicians of London; Cochrane Skin Group; Vitiligo Society. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol*. 2008;159:1051-76.

84. Thatte S, Khopkar U. The utility of dermoscopy in the diagnosis of evolving lesions of vitiligo. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2014;80(6):505.
85. J. Tobin D, N. Swanson N, R. Pittelkow M, M. Peters E, U. Schallreuter K. Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo. *The Journal of pathology*. 2000;191(4):407-16.
86. Faria AR, Tarlé RG, Dellatorre G, Mira MT, Castro CCSd. Vitiligo-Part 2- classification, histopathology and treatment. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014;89:784-90.
87. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *The Journal of dermatology*. 2011;38(5):419-31.
88. Gokhale B, Mehta L. Histopathology of vitiliginous skin. *International journal of dermatology*. 1983;22(8):477-80.
89. Alghamdi K, Kumar A, Taïeb A, Ezzedine K. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(12):1463-71.
90. van Geel N, Lommerts J, Bekkenk M, Wolkerstorfer A, Prinsen CA, Eleftheriadou V, et al. Development and validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an international collaborative initiative. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(5):978-84.
91. Gawkrödger D, Ormerod A, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton M, Watts M, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(5):1051-76.
92. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'Anna M, De Pase A, Eleftheriadou V, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(1):5-19.
93. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview: Part II: Treatment options and approach to treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(3):493-514.

94. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Group VW. Current and emerging treatments for vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(1):17-29.
95. Chiaverini C, Passeron T, Ortonne J. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2002;16(2):137-8.
96. Rodriguez-Martin M, Garcia Bustinduy M. Saez rodriguez M, Noda Cabrera A (2009) Randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy of topical tacalcitol and sunlight exposure in the treatment of adult nonsegmental vitiligo. *Br J Dermatol*.160:409-14.
97. Bakis-Petsoglou S, Le Guay J, Wittal R. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of pseudocatalase cream and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *British Journal of Dermatology*. 2009;161(4):910-7.
98. Schallreuter KU, Krüger C, Würfel BA, Panske A, Wood JM. From basic research to the bedside: efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitiligo. *International journal of dermatology*. 2008;47(7):743-53.
99. Naini FF, Shooshtari AV, Ebrahimi B, Molaei R. The effect of pseudocatalase/superoxide dismutase in the treatment of vitiligo: A pilot study. *Journal of research in pharmacy practice*. 2012;1(2):77.
100. Tsuji T, Hamada T. Topically administered fluorouracil in vitiligo. *Archives of dermatology*. 1983;119(9):722-7.
101. Sethi S, Mahajan BB, Gupta RR, Ohri A. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of dermabrasion, dermabrasion combined with topical 5% 5-fluorouracil cream, and dermabrasion combined with topical placentrex gel in localized stable vitiligo. *International journal of dermatology*. 2007;46(8):875-9.
102. Abdelwahab M, Salah M, Samy N, Rabie A, Farrag A. Effect of Topical 5-fluorouracil alone versus its combination with erbium: YAG (2940 nm) laser in treatment of vitiligo. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2020;13:77.

103. Anbar T, Westerhof W, Abdel-Rahman A, El-Khayyat M, El-Metwally Y. Treatment of periungual vitiligo with erbium-YAG-laser plus 5-fluorouracil: a left to right comparative study. *Journal of cosmetic dermatology*. 2006;5(2):135-9.
104. Mohamed HA, Mohammed GF, Gomaa AH, Eyada MM. Carbon dioxide laser plus topical 5-fluorouracil: a new combination therapeutic modality for acral vitiligo. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2015;17(4):216-23.
105. Eldelee SA, Gheida SF, Sarhan NI, Ibrahim ZA, Elfar NN. Evaluation of the effect of combined intralesional injection of prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  with narrow band UVB phototherapy in treatment of resistant cases of vitiligo. *Journal of Dermatological Treatment*. 2021;32(4):383-90.
106. Jha AK, Prasad S, Sinha R. Bimatoprost ophthalmic solution in facial vitiligo. *Journal of cosmetic dermatology*. 2017;17(3):437-40.
107. Kanokrunge S, Pruettivorawongse D, Rajatanavin N. Clinical outcomes of topical bimatoprost for nonsegmental facial vitiligo: A preliminary study. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021;20(3):812-8.
108. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(4):675-82. e1.
109. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Archives of dermatology*. 2004;140(6):677-83.
110. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB, et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020;396(10244):110-20.
111. Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2013;17(4):259-68.
112. Komnitski M, Komnitski A, Komnitski A, Castro CCSd. Partial repigmentation of vitiligo with tofacitinib, without exposure to ultraviolet radiation☆☆☆. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2020;95:473-6.

113. Scheinberg M, Ferreira SB, Santos DdCB. Tofacitinib-induced remission simultaneously in arthritis and vitiligo. *European Journal of Rheumatology*. 2021;8(1):55.
114. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy. *JAMA dermatology*. 2015;151(10):1110-2.
115. Song X, Xu A, Pan W, Wallin B, Kivlin R, Lu S, et al. Minocycline protects melanocytes against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. *International journal of molecular medicine*. 2008;22(1):9-16.
116. Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo—a preliminary study. *Dermatologic therapy*. 2010;23(3):305-7.
117. Majid I, Imran S, Batool S. Apremilast is effective in controlling the progression of adult vitiligo: a case series. *Dermatologic therapy*. 2019;32(4):e12923.
118. Cohen BE, Elbuluk N, Mu EW, Orlov SJ. Alternative systemic treatments for vitiligo: a review. *American journal of clinical dermatology*. 2015;16(6):463-74.
119. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA dermatology*. 2015;151(1):42-50.
120. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, et al. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2017;153(7):666-74.
121. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, Katsambas AD. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(3):470-7.
122. Bolognia JL, Jorizzo JL, RP R. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. *Dermatology*. 4th ed ed: Elsevier Limited; 2018. p. 1087-96.
123. Mehraban S, Feily A. 308nm excimer laser in dermatology. *Journal of lasers in medical sciences*. 2014;5(1):8.
124. Alhowaish AK, Dietrich N, Onder M, Fritz K. Effectiveness of a 308-nm excimer laser in treatment of vitiligo: a review. *Lasers in medical science*. 2013;28(3):1035-41.

125. Mohammad TF, Hamzavi IH. Surgical therapies for vitiligo. *Dermatologic clinics*. 2017;35(2):193-203.
126. van Geel N, Ongenae K, Naeyaert J-M. Surgical techniques for vitiligo: a review. *Dermatology*. 2001;202(2):162-6.
127. Nahhas AF, Braunberger TL, Hamzavi IH. Update on the Management of Vitiligo. *Skin therapy letter*. 2019;24(3):1-6.
128. Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2017;18(6):733-44.
129. Grimes PE, Nashawati R. Depigmentation therapies for vitiligo. *Dermatologic clinics*. 2017;35(2):219-27.
130. Gupta D, Kumari R, Thappa DM. Depigmentation therapies in vitiligo. *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology*. 2012;78(1).
131. De Cuyper C. Permanent makeup: indications and complications. *Clinics in dermatology*. 2008;26(1):30-4.
132. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2003;18(5):479-97.
133. Camara-Lemarroy CR, Metz L, Meddings JB, Sharkey KA, Yong VW. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and. *BRAIN*. 1900;2018(141).
134. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cellular and molecular life sciences*. 2013;70(4):631-59.
135. Ilchmann-Diounou H, Ménard S. Psychological Stress, Intestinal Barrier Dysfunctions, and Autoimmune Disorders: An Overview. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1823.
136. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(10):1096-100.
137. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Frontiers in immunology*. 2017;8:598.

138. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature reviews immunology*. 2009;9(11):799-809.
139. Van Spaendonk H, Ceuleers H, Witters L, Patteet E, Joossens J, Augustyns K, et al. Regulation of intestinal permeability: the role of proteases. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(12):2106.
140. Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2012;42(1):71-8.
141. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384.
142. Shen L, Black ED, Witkowski ED, Lencer WI, Guerriero V, Schneeberger EE, et al. Myosin light chain phosphorylation regulates barrier function by remodeling tight junction structure. *Journal of cell science*. 2006;119(10):2095-106.
143. Bruewer M, Utech M, Ivanov AI, Hopkins AM, Parkos CA, Nusrat A. Interferon- $\gamma$  induces internalization of epithelial tight junction proteins via a macropinocytosis-like process. *The FASEB Journal*. 2005;19(8):923-33.
144. Suzuki T, Yoshinaga N, Tanabe S. Interleukin-6 (IL-6) regulates claudin-2 expression and tight junction permeability in intestinal epithelium. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(36):31263-71.
145. Rohr MW, Narasimhulu CA, Rudeski-Rohr TA, Parthasarathy S. Negative effects of a high-fat diet on intestinal permeability: a review. *Advances in Nutrition*. 2020;11(1):77-91.
146. Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, Murphy NE, Castellani JW, Gundersen Y, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2017;312(6):G559-G71.
147. Chen C, Wang P, Su Q, Wang S, Wang F. Myosin light chain kinase mediates intestinal barrier disruption following burn injury. *PloS one*. 2012;7(4):e34946.

148. Earley ZM, Akhtar S, Green SJ, Naqib A, Khan O, Cannon AR, et al. Burn injury alters the intestinal microbiome and increases gut permeability and bacterial translocation. *PloS one*. 2015;10(7):e0129996.
149. Chen P, Stärkel P, Turner JR, Ho SB, Schnabl B. Dysbiosis-induced intestinal inflammation activates tumor necrosis factor receptor I and mediates alcoholic liver disease in mice. *Hepatology*. 2015;61(3):883-94.
150. Wood Heckman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020;36(5):e3309.
151. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1607-15.
152. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. 2011;91(1):151-75.
153. Watts T, Berti I, Sapone A, Gerarduzzi T, Not T, Zielke R, et al. Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(8):2916-21.
154. Sturgeon C, Lan J, Fasano A. Zonulin transgenic mice show altered gut permeability and increased morbidity/mortality in the DSS colitis model. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2017;1397(1):130-42.
155. Gerdes S, Osadtschy S, Buhles N, Mrowietz U. Zonulin may not be a marker of autoimmunity in patients with psoriasis. *Acta dermato-venereologica*. 2012;92(2):171-2.
156. Sikora M, Chrabąszcz M, Maciejewski C, Zaremba M, Waśkiel A. Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis. 2018;45(12):1468-70.
157. Richetta AG, Grassi S. Increased intestinal barrier permeability in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis. 2020;47(10):e366-e8.
158. Yüksel M, Ülfer G. Measurement of the serum zonulin levels in patients with acne rosacea. 2020:1-4.

159. Sheen Y, Jee H, Kim D, Ha E, Jeong I, Lee S, et al. Serum zonulin is associated with presence and severity of atopic dermatitis in children, independent of total IgE and eosinophil. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2018;48(8):1059-62.
160. Smecuol E, Sugai E, Niveloni S, Vázquez H, Pedreira S, Mazure R, et al. Permeability, zonulin production, and enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2005;3(4):335-41.
161. Hurley JC. Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates. *Clinical microbiology reviews*. 1995;8(2):268-92.
162. Andreasen A, Krabbe K, Krogh-Madsen R, Taudorf S, Pedersen B, Moller K. Human endotoxemia as a model of systemic inflammation. *Current medicinal chemistry*. 2008;15(17):1697-705.
163. Benoit R, Rowe S, Watkins SC, Boyle P, Garrett M, Alber S, et al. Pure endotoxin does not pass across the intestinal epithelium in vitro. *Shock (Augusta, Ga)*. 1998;10(1):43-8.
164. Sharma R, Tepas III JJ, Hudak ML, Mollitt DL, Wludyka PS, Teng R-J, et al. Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis. *Journal of pediatric surgery*. 2007;42(3):454-61.
165. Rojo ÓP, Román ALS, Arbizu EA, de la Hera Martínez A, Sevillano ER, Martínez AA. Serum lipopolysaccharide-binding protein in endotoxemic patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(3):269-77.
166. He C, Deng J, Hu X, Zhou S, Wu J, Xiao D, et al. Vitamin A inhibits the action of LPS on the intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins. *Food & function*. 2019;10(2):1235-42.
167. Tang X, Liu B, Wang X, Yu Q, Fang R. Epidermal growth factor, through alleviating oxidative stress, protect IPEC-J2 cells from lipopolysaccharides-induced apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):848.

168. Yoshioka N, Taniguchi Y, Yoshida A, Nakata K, Nishizawa T, Inagawa H, et al. Intestinal macrophages involved in the homeostasis of the intestine have the potential for responding to LPS. *Anticancer research*. 2009;29(11):4861-5.
169. Ciccio F, Guggino G, Rizzo A, Alessandro R, Luchetti MM. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. 2017;76(6):1123-32.
170. Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, Shanthirani CS, Gokulakrishnan K, Lakshmi BS, et al. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2014;388(1-2):203-10.
171. Loffredo L, Ivanov V, Ciobanu N, Deseatnicova E, Gutu E, Mudrea L, et al. Is There an Association Between Atherosclerotic Burden, Oxidative Stress, and Gut-Derived Lipopolysaccharides? *Antioxidants & redox signaling*. 2020.
172. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taïeb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2018;54(1):52-67.
173. Lili Y, Yi W, Ji Y, Yue S, Weimin S, Ming L. Global activation of CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes correlates with an impairment in regulatory T cells in patients with generalized vitiligo. *PloS one*. 2012;7(5):e37513.
174. Singh S, Singh U, Pandey S. Serum concentration of IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$ , and IFN $\gamma$  in vitiligo patients. *Indian Journal of Dermatology*. 2012;57(1):12.
175. Yang X, Yan L, Ha D, Qu L, Liu L, Tao Y. Changes in sICAM-1 and GM-CSF levels in skin tissue fluid and expression of IL-6, IL-17 and TNF- $\alpha$  in blood of patients with vitiligo. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;17(1):408-12.
176. Sushama S, Dixit N, Gautam RK, Arora P, Khurana A, Anubhuti A. Cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, and TNF- $\alpha$ ) in vitiligo—New insight into pathogenesis of disease. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019;18(1):337-41.
177. Karagün E, Baysak S. Levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-37 cytokines in patients with active vitiligo. *The Aging Male*. 2020;23(5):1487-92.

178. Webb K, Tung R, Winterfield L, Gottlieb A, Eby J, Henning S, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *British Journal of Dermatology*. 2015;173(3):641-50.
179. Altan N, Sepici Dinçel A, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. 2006.
180. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Gani AR, Ansarullah M, Ramachandran A, et al. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Experimental Dermatology*. 2013;22(4):245-50.
181. Lv H, Zhen C, Liu J, Yang P, Hu L, Shang P. Unraveling the Potential Role of Glutathione in Multiple Forms of Cell Death in Cancer Therapy. 2019;2019:3150145.
182. Jalel A, Hamdaoui MH. Study of total antioxidant status and glutathione peroxidase activity in Tunisian vitiligo patients. *Indian journal of dermatology*. 2009;54(1):13.
183. Akoglu G, Emre S, Metin A, Akbas A, Yorulmaz A, Isikoglu S, et al. Evaluation of total oxidant and antioxidant status in localized and generalized vitiligo. *Clinical and experimental dermatology*. 2013;38(7):701-6.
184. Hassan I, Hussain S, Keen A, Hassan T, Majeed S. Evaluation of the antioxidant status in vitiligo patients in Kashmir valley-a hospital based study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2013;79(1):100.
185. Agrawal D, Shajil E, Marfatia Y, Begum R. Study on the antioxidant status of vitiligo patients of different age groups in Baroda. *Pigment cell research*. 2004;17(3):289-94.
186. Khan R, Satyam A, Gupta S, Sharma VK, Sharma A. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. *Archives of dermatological research*. 2009;301(10):731-7.
187. Chandrashekar L, Rajappa M, Rajendiran KS, Munisamy M. Is vitiligo associated with systemic aquaporin-3 deficiency? *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2021;38(2):156.
188. Agrawal S, Kumar A, Dhali T, Majhi S. Comparison of oxidant-antioxidant status in patients with vitiligo and healthy population. *Kathmandu University Medical Journal*. 2014;12(2):132-6.

189. Shi MH, Wu Y, Li L, Cai YF, Liu M, Gao XH, et al. Meta-analysis of the association between vitiligo and the level of superoxide dismutase or malondialdehyde. *Clinical and experimental dermatology*. 2017;42(1):21-9.
190. Ndrepepa G. Myeloperoxidase - A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2019;493:36-51.
191. Aksoy SN, Erbagci Z, Saygili EI, Sever T, Erbagci AB, Pehlivan S. Analysis of myeloperoxidase promotor polymorphism and enzyme activity in Turkish patients with vitiligo. *European journal of dermatology : EJD*. 2009;19(6):576-80.
192. Goshi E, Zhou G, He Q. Nitric oxide detection methods in vitro and in vivo. *Medical gas research*. 2019;9(4):192-207.
193. Ivanova K, Le Poole IC, Gerzer R, Westerhof W, Das PK. Effects of nitric oxide on the adhesion of human melanocytes to extracellular matrix components. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 1997;183(4):469-76.
194. Machado Rocha I, Guillo LA. Lipopolysaccharide and cytokines induce nitric oxide synthase and produce nitric oxide in cultured normal human melanocytes. *Archives of dermatological research*. 2001;293(5):245-8.
195. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Kesici D, Delibas N. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo. *J Dermatol*. 2003;30(2):104-8.
196. Koca R, Armutcu F, Altinyazar H, Gürel A. Oxidant-antioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitiligo. *Clinical and Experimental Dermatology: Experimental dermatology*. 2004;29(4):406-9.
197. Ozyazici S, Karateke F, Turan U, Kuvvetli A, Kilavuz H, Karakaya B, et al. A novel oxidative stress mediator in acute appendicitis: thiol/disulphide homeostasis. *Mediators of inflammation*. 2016;2016.
198. Akoglu G, Neselioglu S, Karaismailoglu E, Aktas A, Erel O. Plasma thiol levels are associated with disease severity in nonsegmental vitiligo. *Indian journal of dermatology*. 2018;63(4):323.

199. Aksoy M, Çelik H. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in vitiligo patients. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2018;35(5):498.



## **EKLER**

### **EK-1. Etik Kurul Kararı**





