



**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**VİTİLİGO HASTALARINDA SERUM KALPROTEKTİN  
SEVİYESİNİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI  
VE HASTALIK İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Tuğba ATAK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA,2023**



**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**VİTİLİGO HASTALARINDA SERUM KALPROTEKTİN  
SEVİYESİNİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI  
VE HASTALIK İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Tuğba ATAK**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Selda Pelin KARTAL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA,2023**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini gördüğüm, öğrencisi olduğum için kendimi şanslı hissettiren, mesleki eğitimime olan katkısının yanı sıra insani değerleriyle bana örnek olan, tezimde bana desteğini esirgemeyen çok kıymetli hocam, kliniğimizin eğitim ve idari sorumlusu, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Selda Pelin Kartal'a,

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, birlikte severek çalıştığım, mesleki deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulabildiğim çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Müzeyyen Gönül, Prof. Dr. Filiz Canpolat, Doç.Dr. Hatice Ataş ve Doç.Dr. Bengü Çevirgen Cemil'e,

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, değerli uzmanlarım Dr. Havva Kaya Akış, Dr. Bilgen Gençler, Dr. Gamze Taşar Aygar, Dr. Canan Arı, Dr. Fatmanur Hacıneçipoğlu, Dr. Gökçen Çelik, Dr.Kadir Küçük, Dr. Gökçe Işıl Kurmuş, Dr. Dilek Menteşoğlu'na,

Uzmanlık eğitim sürecimin büyük kısmını beraber geçirdiğim, asistanlık sürecinde ve bundan sonrasında, her zaman her konuda yanımda olduğumu bildiğim canım arkadaşım Dr. Leyla Magsudova'ya, asistanlık süresince hem güzel hem zor zamanları birlikte geçirdiğim ve birlikte keyifle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kliniğimizin hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine,

Hayatımın her evresinde sonsuz sevgi, destek ve emekleri ile yanımda olan, her başarımda en büyük paya sahip annem Filiz Atak, babam İsmail Atak ve ablam Feray Atak'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğba Atak

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Vitiligo.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe .....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	2
2.1.4. Etyopatogenez.....	3
2.1.5. Klinik .....	6
2.1.6. Sınıflandırma .....	7
2.1.7. Vitiligo ile İlişkili Hastalıklar .....	9
2.1.8. Hastalık Aktivitesini Gösteren Durumlar .....	9
2.1.9. Tanı .....	10
2.1.10. Histopatoloji.....	11
2.1.11. Ayırıcı Tanı.....	11
2.1.12. Vitiligoda Yaygınlık ve Şiddetin Değerlendirilmesi .....	12
2.1.13. Tedavi .....	14
2.2. Kalprotektin.....	19

3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	21
3.1. İstatistiksel Analiz .....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	41
7. KAYNAKLAR .....	43
8. EKLER.....	47
Ek-1 Aydınlatılmış Onam Ve Gönüllü Bilgilendirme Formu.....	47
Ek-2 Hasta Veri Formu .....	49
Ek-3 Etik Kurul Kararı .....	51
Ek-4 Bilimsel Çalışmaları Destekleme Kurulu Kararı.....	52
9. ÖZGEÇMİŞ.....	53

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>COVID-19</b>	: Coronavirus Disease 2019
<b>DAMP</b>	: Damage-Associated Molecular Patterns (hasar ilişkili patern molekül)
<b>DbUVB</b>	: Dar Bant Ultraviyole B
<b>HSP</b>	: Isı Şok Proteini
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüsü
<b>HIV</b>	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>İBD</b>	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>JAK</b>	: Janus Kinaz
<b>KS</b>	: Kortikosteroid
<b>Min</b>	: Minimum
<b>Maks</b>	: Maksimum
<b>M.Ö./ M.S.</b>	: Milattan Önce/ Milattan Sonra
<b>NSV</b>	: Segmental Olmayan Vitiligo (Non-Segmental Vitiligo)
<b>PASI</b>	: Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (Psoriasis Area Severity Index)
<b>PUVA</b>	: Psoralen ve Ultraviyole A
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Ürünleri (Reactive Oxygen Species)
<b>SJS/TEN</b>	: Stevens-Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz
<b>SPSS</b>	: The Statistical Package for the Social Sciences
<b>SV</b>	: Segmental Vitiligo
<b>Th</b>	: Yardımcı T Hücresi
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Faktörü (Tumor Necrosis Factor)
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>UVA</b>	: Ultraviyole A

<b>UVB</b>	: Ultraviyole B
<b>VASI</b>	: Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (Vitiligo Area Scoring Index)
<b>VES</b>	: Vitiligo Yaygınlık Skoru (Vitiligo Extent Score)
<b>VETF</b>	: Avrupa Vitiligo Hastalık Grubu Skorlaması (Vitiligo European Task Force)
<b>VIDA</b>	: Vitiligo Hastalık Aktivite Skoru (Vitiligo Disease Activity Score)



## TABLolar DİZİNİ

Tablo 3.1. Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (Vitiligo Area Scoring Index- VASI) .....	23
Tablo 3.2. Vitiligo Hastalık Aktivite Skoru (Vitiligo Disease Activity Score/ VIDA).....	23
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete ve yaş ortalamalarına göre dağılımı.....	25
Tablo 4.2. Vitiligo hastalarına ait tanımlayıcı özellikler.....	26
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının sigara ve alkol tüketim alışkanlıkları.....	27
Tablo 4.4. Hasta Grubundaki Bireylerin Tutulum Bölgelerinin Dağılımı #.....	27
Tablo 4.5. Hastaların VASI değerlerinin bazı özelliklerine göre dağılımı .....	28
Tablo 4.6. Hastaların VASI Değerlerinin Yaş, Hastalık Başlangıç Yaşı ve Hastalık Süreleri ile İlişkisi .....	29
Tablo 4.7. VIDA Değerlerine Göre Hasta Sayısı ve Yüzdeleri .....	29
Tablo 4.8. Hastaların Vitiligo Disease Activity Score değerlerinin bazı özelliklerine göre dağılımı .....	30
Tablo 4.9. Hastaların VIDA Değerlerinin Yaş, Hastalık Başlangıç Yaşı ve Hastalık Sürelerinin İlişkisi .....	30
Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grubunun serum kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması .....	31
Tablo 4.11. Çalışma Grubunda Serum Kalprotektin Düzeylerinin Alışkanlıklara Göre Dağılımı .....	32
Tablo 4.12. Hasta Grubundakilerin Serum Kalprotektin Düzeylerinin Sigara ve Alkol Alışkanlıklarına Göre Dağılımı.....	32
Tablo 4.13. Hasta Grubundaki Bireylerin Serum Kalprotektin Düzeylerinin Aile Öyküsüne ve Lökotrişi Varlığına Göre Dağılımı .....	33
Tablo 4.14. Hasta Grubundaki Bireylerin Serum Kalprotektin Düzeylerinin Vücut Kitle İndeksine Göre Dağılımı .....	33
Tablo 4.15. Hastaların Serum Kalprotektin Düzeylerinin Deri Fototiplerine ve Hastalık Tipine Göre Dağılımı.....	34

Tablo 4.16. Hasta Bireylerin Serum Kalprotektin Düzeylerinin Son 6 Ayda Tedavi Alma Durumlarına Göre Dağılımı .....	34
Tablo 4.17. Hastalarda Serum Kalprotektin Düzeyi ile Yaş, Hastalık Başlangıç Yaşı, Hastalık Süresi, VASI, VIDA Skorları Arasındaki Korelasyon İlişkisi.....	35
Tablo 4.18. Çalışmadaki Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Serum Kalprotektin Düzeyine İlişkin Kestirim Değerinin Belirlendiği ROC Analizi İstatistikî Sonuçları.....	36



# Vitiligo Hastalarında Serum Kalprotektin Seviyesinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması ve Hastalık ile İlişkisi

## ÖZET

**Amaç:** Vitiligo, melanosit kaybı sonucu gelişen, deri ve mukozaları tutabilen, iyi sınırlı, depigmente makül veya yamalarla karakterize kazanılmış bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup birçok hipotez öne sürülmüştür. Bunlar arasında genetik yatkınlık, melanositlerin otoimmün mekanizmalarla yıkımı, immün tolerans mekanizmalarındaki başarısızlık, oksidatif stres ön plana çıkmaktadır. Otoimmün hipotezde, dentritik hücreler ve sitotoksik T hücrelerin melanosit yıkımından sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Kalprotektin; nötrofil, monosit, dentritik hücrelerinden salgılanan, sitokin reseptör düzenlenmesinde ve reaktif oksijen radikallerinin üretiminde etkisi olan bir proteindir. Çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezi için araştırma konusu olmuştur.

Bu çalışmada vitiligo hastalarının serumlarında kalprotektin seviyeleri araştırılarak vitiligo etyopatogenezindeki rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Deri ve zührevi hastalıklar polikliniğine başvurmuş, bilinen otoimmün hastalığı olmayan 44 vitiligo hastası ve 36 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu, Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (VASİ) ve Vitiligo Hastalık Aktivite Skoru (VIDA) kullanılarak değerlendirildi. Serum kalprotektin seviyeleri ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Elde edilen değerler kontrol grubu ile karşılaştırılıp hastaların demografik özellikleri, deri fototipleri, hastalık tipi, hastalık skorları, hastalık süresi, başlangıç yaşı ile arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza 44 vitiligo (31 erkek, 13 kadın) hastası ile cinsiyet ve yaş açısından benzer olan 36 sağlıklı kontrol (25 erkek, 11 kadın) dahil edildi. Hasta grubunda ortanca serum kalprotektin düzeyi 454.08 pg/ml (41.19-873.41), kontrol grubunda ise ortanca serum kalprotektin düzeyi 223.17 pg/ml (44.88-1044.43) idi.

Serum kalprotektin düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.016$ ). Hastaların serum kalprotektin düzeyleri ile deri fototipleri ve hastalık tipi arasında bir fark yoktu. Hastalarda serum kalprotektin düzeyi ile VASI, VIDA skorları, hastalık süresi, yaş, hastalık başlangıç yaşı ile arasında korelasyon ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızın sonucuna göre hasta grubunda serum kalprotektin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuç, kalprotektinin vitiligo patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürdü.

**Kısa Özet:** Vitiligo hastalarında; nötrofil, monosit, dentritik hücrelerinden salgılanan reaktif oksijen radikallerinin üretiminde etkisi olan kalprotektinin serum düzeyleri ölçülerek hastalık patogenezinde rolü olup olmadığı araştırıldı. Hasta grubunda serum kalprotektin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ve hastalık patogenezinde rolü olabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Vitiligo, Kalprotektin, S100A8/A9 proteini

# **Comparison of Serum Calprotectin Levels in Vitiligo Patients with the Control Group and Its Relationship with the Disease**

## **ABSTRACT**

**Aim:** Vitiligo is an acquired disease affecting skin and mucous membranes. It is characterized by well-circumscribed, depigmented macules or patches that develops as a result of loss of melanocytes. The pathogenesis of the disease has not been fully elucidated and there are many hypotheses regarding it. Among these, genetic predisposition, destruction of melanocytes by autoimmune mechanisms, failure in immune tolerance mechanisms, oxidative stress are more prominent. In the autoimmune hypothesis, it is emphasized that dendritic cells and cytotoxic T cells may be responsible for melanocyte destruction.

Calprotectin is a protein secreted from neutrophils, monocytes, and dendritic cells, which has an effect on cytokine receptor regulation and the production of reactive oxygen radicals. It has been the subject of research for the pathogenesis of various inflammatory and autoimmune diseases.

In this study, it was aimed to investigate the role of calprotectin in the vitiligo etiopathogenesis by measuring calprotectin serum levels in vitiligo patients and comparing them with the control group.

**Material and Methods:** 44 vitiligo patients with lack of autoimmune disease and 36 healthy controls were involved in the study. Patients were scored according to Vitiligo Area Scoring Index (VASI) and Vitiligo Disease Activity Score (VIDA). Serum calprotectin levels were measured by ELISA method. The results were compared with the control group, and the relationship between patients' demographic characteristics, skin phototypes, disease type, disease scores, disease duration, and age at onset were evaluated.

**Results:** Our study included 44 vitiligo (31 male, 13 female) patients and 36 healthy controls (25 males, 11 females) who were similar in terms of gender and age. The median serum calprotectin level was 454.08 pg/ml (41.19-873.41) in the patient group, and the median serum calprotectin level was 223.17 pg/ml (44.88-1044.43) in the control group. Serum calprotectin level was significantly higher in the patient group than in the control group ( $p=0.016$ ). There was no statistically significant difference between the patients' serum calprotectin levels, skin phototypes and disease type. No correlation was found between serum calprotectin level and VASI, VIDA scores, disease duration, age, age of onset of disease ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** According to the results of our study, serum calprotectin levels in the patient group were found to be significantly higher than in the control group. This result suggested that calprotectin might play a role in the pathogenesis of vitiligo.

**Short Summary:** Serum levels of calprotectin, which is secreted from neutrophils, monocytes, and dendritic cells and has an effect on the production of reactive oxygen radicals, were measured in vitiligo patients to investigate whether calprotectin play a role in the pathogenesis of the disease. Serum calprotectin levels were found to be significantly higher in the patient group compared to the control group, and it was concluded that it might have a role in the pathogenesis of the disease.

**Keywords:** Vitiligo, Calprotectin, S100A8/A9 protein

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo; melanosit kaybı sonucu oluşan iyi sınırlı, depigmente makül ya da yamalarla karakterize kazanılmış deri ve mukoza hastalığıdır. Herhangi bir yaşta görülebilir ve kozmetik görünüm nedeniyle psikolojik sorunlara yol açabilir. Dünya genelinde %0,5-2 prevalansa sahiptir. Kadın ve erkeklerde görülme oranları benzerdir. Non-segmental vitiligo (NSV) herhangi bir yaşta görülebilse de en sık 10-30 yaş arasını etkilemektedir. Segmental vitiligo (SV) ise NSV'ye göre daha erken yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (1-4).

Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup birçok hipotez öne sürülmüştür. Bunlar arasında genetik yatkınlık, melanositlerin otoimmün mekanizmalarla yıkımı, immün tolerans mekanizmalarındaki başarısızlık, oksidatif stres, nöral teori, melanosit ayrılma teorisi gibi hipotezler bulunmaktadır (5).

Kalprotektin; nötrofil, monosit, dentritik hücrelerinden salgılanan, S100A8 ve S100A9 genlerinden eksprese edilen proteinlerin heterodimerik birleşmesi ile oluşan bir proteindir. Kronik inflamatuvar hastalıklarda, sitokin reseptör düzenlenmesindeki etkisi ve reaktif oksijen radikallerinin üretiminde rol oynamasıyla ön plana çıkmıştır (6, 7). Vitiligo patogenezindeki otoimmün hipotezde, dentritik hücreler ve sitotoksik T hücreler melanosit yıkımında görevli olduğu için vitiligoda serum kalprotektinin araştırılması amaçlanmıştır. Bilindiği kadarıyla bu çalışma, vitiligoda serum kalprotektinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışma ile kalprotektinin hastalık patogenezindeki rolünün incelenmesi, bu proteinin klinik alt tipler ve hastalık skorları ile ilişkili olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. VİTİLİGO

#### 2.1.1. Tanım

Vitiligo; selektif melanosit kaybı sonucu oluşan, iyi sınırlı depigmente, skuamsız makül ya da yamalarla seyreden kazanılmış deri ve mukoza hastalığıdır. Herhangi bir yaşta görülebilir ve kozmetik görünüm nedeniyle psikolojik sorunlara yol açabilir. Kronik persistan bir seyri olup spontan remisyon nadiren görülür. Lezyonlar genellikle asemptomatik olmasına rağmen bazen kaşıntı eşlik edebilir (1, 2, 4, 8).

#### 2.1.2. Tarihçe

Vitiligo, yüzyıllardır bilinen bir hastalık olup tarihte farklı isimlerle nitelendirilmiştir. İlk olarak Ebers papirüslerinde deri rengini etkileyen, bunların vitiligo ve lepra olduğu varsayılan, iki farklı hastalıktan bahsedilmiştir. Hindistan'ın M.Ö. 1500-1000 arasındaki yazılarında “kilas” ve “palita” kelimelerinin derideki beyaz lekeler için, Hint yazıtı Manusmriti’de (M.Ö. 200) ise “svitra” kelimesinin yayılan beyazlık anlamında kullanıldığı anlaşılmıştır. Günümüzde kullanılan adının Latince “vitium” (leke) veya M.S. 2. Yüzyılda Romalı Doktor Aulus Cornelius Celsus’un “vitelius” (kelime anlamı dana olup danadaki beyaz lekeler kastedilmiştir) söyleminden geldiği düşünülmektedir. Celcus’un yazmış olduğu “De Medicina” isimli kitapta “vitiligo” teriminin kullanılmaya başlandığı görülmektedir. Kur'an-ı Kerim’de ise Hz. İsa’nın tedavi ettiği bir hastalığı anlatmak için kullanılan “baras” kelimesi beyaz deri anlamına gelmektedir (9-11).

#### 2.1.3. Epidemiyoloji

Vitiligo, dünya genelinde %0,5-2 prevalansa sahip depigmentasyonla seyreden bir hastalıktır. Irk ve deri tipi ayrımı göstermezken coğrafik farklılıklar

olabileceği düşünülmektedir. Hindistan'ın Gucerat eyaletinde, Çin ve Danimarka'ya göre daha sık olduğu saptanmıştır. Kadın ve erkeklerde görülme oranları benzerdir. Non-segmental vitiligo (NSV) herhangi bir yaşta görülebilse de en sık 10-30 yaş arasını etkilemektedir. Segmental vitiligo (SV) ise NSV'ye göre daha erken yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (1-3).

#### **2.1.4. Etyopatogenez**

Vitiligo, kazanılmış melanosit kaybı nedeniyle hipokromik veya akromik makül-yamalarla karakterize bir pigmentasyon hastalığıdır. Sebebi net olmamakla birlikte birçok hipotez öne sürülmüştür. Patogenezinin multifaktöriyel olduğu ve bunlar arasında geçen genetik yatkınlık, melanositlerin otoimmün mekanizmalarla yıkımı, immün tolerans mekanizmalarındaki başarısızlık gibi ön plana çıkan sebepler bile tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunların dışında oksidatif stres, nöral teori, melanosit ayrılma teorisi gibi hipotezler öne sürülmüştür (5).

##### **a) Genetik Faktörler**

Vitiligoda genetik faktörlerin %75-%83 oranında, çevresel faktörlerin ise %20 oranında etkisi olduğu bulunmuştur. İkizlerde, ailesel gruplarda yapılan çalışmalarla poligenetik bir kalıtıma sahip multifaktöriyel bir hastalık olduğu saptanmıştır. Bu nedenle her bir genetik varyantın etkisinin nispeten daha düşük olduğu düşünülmektedir (5). Bunun yanı sıra non-Mendelian bir kalıtıma sahip olduğu bilinmektedir. Jeneralize vitiligonun otoimmün hastalıklarla birlikte aile bireylerinde görülebilmesi, altta yatan genetik bir durumun bir immünolojik anormalliğe sebep olabileceği yönünde hipotezler doğmasına neden olmuştur (1).

En sık HLAs-A2, -DR4, -DR7 ve -DQB1\*0303 olmak üzere HLA (insan lökosit antijeni) haplotipleri vitiligo yatkınlığı sebeplerinden biri olabilmektedir. Bunun yanında hastalıkla ilişkili bazı genler ve genetik lokuslar bulunmuştur. Bunlar bazı otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. İlk yapılan genom bağlantı analizi, vitiligo ve otoimmün hastalıkları olan çok kuşaklı bir ailede yapılmış olup 1p31.3-p32.2 kromozomunda yer alan AI duyarlılığı 1 (AIS1) olan bir lokus bulunmuştur.

Sonraki çalışmalarda kromozom 7 (AIS2), 8 (AIS3) ve 17p üzerindeki bağlantı sinyalleri tanımlanmıştır (1).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada patogeneizde rol oynayabilecek anahtar genler belirlenmiştir. Bunlar S100A8, S100A9, MUC-1 ve PPARG genleridir. Bu genler intrinsek apoptotik sinyal yolağında rol oynamaktadır. MUC-1, pro-apoptotik bax proteinini bloklamakta ve hücreyi radikal oksijen radikallerinden korumaktadır. S100A8 ve S100A9 ise bak aracılığı ile ve mitokondriden Smac/DIABLO, Omi/HtrA2 maddelerinin salınmasına yol açarak hücre ölümünü indüklemektedir.

Epidermal melanositlerin radikal oksijen radikallerinden etkilendikleri bilinmekte olup radikal oksijen radikalleri kaynaklı apoptozun melanosit kaybından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (12).

### **b) Oksidatif Stres**

Vitiligo hastalarından alınan melanositlerde hücrel stres yönetiminde başarısız olmalarına neden olan intrinsek defektlerinin olduğu bulunmuştur. Melanositlerde UV radyasyon, çeşitli kimyasallar gibi stres faktörleri ile maruz kaldıklarında reaktif oksijen radikalleri (ROS) artmaktadır. Sağlıklı melanositler bunlarla baş edebilme yeteneğine sahipken, vitiligo hastalarındaki melanositler başarısız olmaktadır. Vitiligo hastalarının derisinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> seviyesi yüksek, hücreleri oksidatif hasardan koruyan katalaz enzimi düşük seviyelerde bulunmuştur (13). Ayrıca mitokondriyal disfonksiyonu olan hücrelerde mitokondri dış membran geçirgenliği bozulup apoptotik proteinlerin salınmasından dolayı ROS birikimine karşı savunmasız bulunmuştur (12).

### **c) Otoimmün Hipotez**

Vitiligo patogenezinde melanositlerin otoimmün yıkımı da sorumlu tutulmaktadır. Buna yönelik kanıtlardan bir tanesi; melanom hastalarında hipopigmentasyon gelişimi, melanositlere karşı bir immün yanıt geliştiğini göstererek iyi prognoz kabul edilmiştir. Ayrıca lösemi-lenfoma tedavisi için kemik iliği transplantı yapılan hastalarda ilk defa vitiligo gelişebilmektedir (1).

**Doğal immünite:** Vitiligo hastalarında yapılan gen çalışmalarında, doğal immünite ile ilişkili bazı genlerin hastalık patogenezinde sorumlu olabileceği bulunmuştur. Bu genlerin etkisiyle ısı şok proteinlerinin (HSP) yanı sıra, IL-1beta (interlökin), IL-6, IL-8 gibi pro-inflamatuar sitokinler salgılanmaktadır. Bir fare çalışmasında HSP70i'nin, T hücrelerine antijen sunan inflamatuvar dentritik hücrelerini indüklediği gösterilmiştir. Bu durumun, T hücre aracılı otoimmünitinin, melanosit yıkımında doğal ve adaptif immünite arasında bir köprü olabileceği öne sürölmüştür (13).

**Adaptif immünite:** Sitotoksik CD 8 T hücreler, melanositlerin yıkımından sorumludur. Bu oto-reaktif T hücreler, melanositleri sitokinler aracılığıyla bulmaktadır. IFN-gama ve ilişkili kemokinler (CXCL9 ve C-X-C Motif Chemokine Ligand 10 [CXCL 10]) vitiligo hastalarının derisinde ve kanında yüksek bulunmuştur. Ayrıca son zamanlarda yapılan bir çalışmada CXCL 10'un hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu da CXCL 10'un hastalığın izlenmesinde önemli olabileceğini akla getirmektedir (13).

#### **d) Nöral Hipotez**

Melanosit ile sinir hücreleri nöral krestten köken alır ve nöral sistemdeki disregölasyon vitiligoya sebep olabilmektedir. Bu hipotezdeki asıl amaç unilaterale dağılıma sahip segmental vitiligonun patogenezinin açıklamasıdır. Nadiren dermatomal olduğu bilinen bu tipin yanlış tanımlamalara sebep olabileceği ve patogenezinde hala yeterli kanıt olmadığı söylenmektedir (1, 14).

Vitiligo lezyonlarında norepinefrin, nöropeptit Y yüksek bulunduğundan bu durumun direkt sitotoksik etkide rol oynayabileceği, hipoksi ve sonrasında hidrojen peroksidaz (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile oluşan lokal vazokonstriksiyondan indirekt yolla sorumlu olabileceği düşünölmektedir. Ayrıca lezyonlarda parasempatik asetilkolin esteraaz aktivitesi düşük bulunmuştur.

Katekolaminlerin artışı sonucu intralezyonel olarak katekol-O-metil-transferaz aktivitesi de yüksek saptandığından bu enzim aktivitesi ile oluşan toksik moleküllerin sitotoksik etkide rolü olabilmektedir (1, 5).

### **e) Viral Hipotez**

Vitiligonun Hepatit C virüsü (HCV) ve otoimmün hepatit başta olmak üzere sitomegalovirüs, Ebstein- Barr virüs, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (15).

### **f) İntrensek Defekt**

Vitiligo lezyonlarındaki melanositlerde bazı intrensek defektler bulunmuştur. Bunlardan bazıları endoplazmik retikulumlarındaki anormallik, fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerindeki eksiklik, c-kit reseptörünü taşıyan melanositlerdeki azalma olup melanosit ölümünün sebepleri olabileceği söylenmiştir (15).

### **e) Melanositoraji**

Melanositlerin adezyonundaki bozukluk sonucu vitiligo lezyonlarının geliştiğini söyleyen bir hipotezdir. Bu bozukluğun travma ya da stresörle (katekolamin, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi) tetiklenebileceği ve bu hipotezin transepidermal migrasyon yoluyla oluşan, vitiligodaki köbner fenomeninin açıklaması olabileceği saptanmıştır (15).

### **2.1.5. Klinik**

Vitiligo, kıl folikülleri, deri ve mukozanın depigmentasyonu ile karakterize bir pigmentasyon hastalığıdır. Genellikle keskin sınırlı, simetrik beyaz yamalar şeklinde görülür ve herhangi bir vücut alanı ya da mukoza etkilenebilir. Yüz, el dorsalleri, anogenital bölge, aksilla, meme uçları, sakral ve inguinal bölgeler sık etkilenen alanlardır. Hastalığın başlamasında güneş ışığı, gebelik, kutanöz travma, psikolojik stres gibi faktörler etkili olabilir. Travma sonucu yeni lezyonlar oluşup köbner fenomeni görülebilir (14, 16).

### 2.1.6. Sınıflandırma

2011 yılında Vitiligo ile İlgili Genel Konular Konsensusu Konferansı (The Vitiligo Global Issues Consensus Conference)' nda sınıflandırılan ve 2012'de Ezzedine ve arkadaşları tarafından revize edilen vitiligo; non-segmental vitiligo (NSV), segmental vitiligo (SV), mikst tip ve sınıflandırılmayan şeklinde gruplandırılmıştır. NSV ve SV'nin birlikte bulunduğu tip, mikst vitiligo olarak ifade edilirken prognostik faktörlerinden dolayı SV' nin diğer vitiligolardan ayrılması, toplantının önemli kararlarından biri olmuştur (2, 17).

NSV'ler ise kendi içerisinde fokal, mukozal, akrofasiyal, jeneralize, universal ve nadir varyantlar (lökoderma punktata, hipokromik vitiligo, foliküler vitiligo) olarak ayrılmıştır.

Jeneralize ve akrofasiyal vitiligo en sık görülen tipleri oluşturmaktadır.

#### a) Non-segmental vitiligo

**-Jeneralize:** Depigmente, genellikle simetrik makül ve yamalardan oluşur. Vücutta rasgele bir dağılıma sahiptir, genellikle travmaya maruz kalan bölgeler etkilenir.

**-Akrofasiyal:** Distal ekstremiteler ve/veya yüzde sınırlı bir yerleşime sahiptir. Sonradan jeneralize veya universal tiplerine dönüşebilir.

**-Mukozal:** Oral ve/veya genital mukoza etkilenir. İzole formda ya da jeneralize vitiligoda da görülebilir. İzole formu, en az iki yıllık takip sonrasında hala izole ise sınıflanamayan grupta değerlendirilir.

**-Universal:** Vücudun tamamı ya da tamamına yakını (vücut yüzey alanının %80-90'ı) tutulmuştur.

#### -Nadir varyantlar:

**Punktat vitiligo:** Keskin sınırlı 1-1,5 mm'lik maküllerden oluşur. Klasik vitiligo yamaları yoksa lökoderma punktata olarak isimlendirilir.

**Hipokromik vitiligo (Vitiligo minör):** Daha çok yüz ve boyunda, koyu tenlilerde seboreik dağılıma sahip hipopigmente maküllerle karakterizedir.

**Foliküler vitiligo:** Çevresindeki deride depigmentasyonun eşlik etmediği lökotrişi olarak tanımlanır.

**b) Fokal Vitiligo:** Hem SV hem NSV grubuna katılmıştır. Belirgin bir dağılım paterni olmayan küçük, izole depigmente lezyon şeklindedir (2).

**c) Mikst vitiligo:** NSV ve SV'nin birlikte olduğu tiptir. Klinik özellikleri şunlardır:

- Doğumda ve yaşamın ilk yılında segmental alanda depigmente alan yoktur ve wood lambası ile nevüs depigmentosus dışlanır.
- SV oluşumundan en az 6 ay sonra NSV tabloya eklenir.
- SV, dermatomal alanın en az %20'sini etkiler veya blaşko çizgilerinin etkilendiği lineer tutulumu sahiptir.
- SV dbUVB (Dar bant ultraviyole B) tedavisine dirençli iken, NSV iyi yanıt verir.

#### **d) Segmental vitiligo**

Segmental dağılıma sahip hızlı başlangıç ve lökotrişinin bulunduğu vitiligodur. Karakteristik lezyonu NSV lezyonu gibi keskin sınırlı, depigmente, squamsız, kireç beyazı rengindedir. Tek bir dermatomu tutabildiği gibi bilateral aynı veya çok sayıda dermatomları tutan ya da blaşko çizgilerini izleyecek şekilde lineer bir dağılıma sahip formları olabilir (2, 17).

### 2.1.7. Vitiligo ile İlişkili Hastalıklar

Vitiligo, primer otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir. Özellikle ailesel jeneralize vitiligo vakalarında otoimmün hastalıklarla ilişkisi SV'ye göre daha yüksek saptanmıştır. Bunların başında otoimmün tiroid hastalığı gelmektedir (hipertiroidizm, hipotiroidizm). Vitiligo hastalarında tiroid mikrozomal antikörlerinin bulunma insidansı yüksek bulunmuştur.

%20'den fazla vitiligo hastalarının işitme kaybı bulunmaktadır. Stria vaskülaristeki melanositlerin fonksiyon bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. %40'tan fazla hastada ise iritis, üveit, koroidal anomaliler gibi oküler bozukluklar eşlik etmektedir.

Vitiligo ve melanom arasında ise farklı bir ilişki vardır. Metastatik melanomlu hastalarda tedavi aşamasında vitiligo lezyonlarının gelişmesi olumlu bir gelişme olup bu durum, melanosit yıkımının malign pigment hücrelerini de etkilemesine bağlanmaktadır (1, 14).

Vitiligoya halo nevüs de eşlik edebilir. Halo nevüs (Sutton nevüs), nevüs etrafında depigmente bir alan oluşmasıdır ve bu kişilerde vitiligo gelişme riski 8-10 kat artmaktadır (14, 18).

Bunlar dışında vitiligoya addison hastalığı, diyabetes mellitus, alopesi areata, kronik ürtiker, pernisiyöz anemi, psöriazis, hipoparatiroidizm, inflamatuvar bağırsak hastalığı, miyastenia gravis, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu eşlik edebilmektedir (3).

### 2.1.8. Hastalık Aktivitesini Gösteren Durumlar

Köbner fenomeni, trikrom lezyonlar, konfeti benzeri depigmentasyon ve inflamatuvar lezyonlar hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir.

Vitiligo hastasında köbner fenomeni bulunmasının, tedaviye yanıtın kötü olacağını söyleyen yayınlar mevcuttur. Trikrom lezyonlar, depigmente alan, normal deri rengi ve sınırda hipopigmente alan şeklinde üç renge sahiptir. Aktif, progresif

hastalığı gösterir. Lezyonun sınırında eritemli, squamlı, kaşıntılı hipo veya depigmente alanın olması inflamatuvar lezyon olarak adlandırılır ve hızlı depigmentasyon göstergesi olabilir. Konfeti benzeri depigmentasyon oluşması ise aktif, agresif, progresif vitiligoya işaret etmektedir. Bu belirteçler hastalığa yaklaşımda önem arz etmektedir (14).

### 2.1.9. Tanı

Vitiligo tanısı büyük ölçüde klinik bulgular ve wood lambası aracılığıyla konulmaktadır. Wood lambası, yaklaşık 360 nm dalga boyuna sahip ultraviyole A (UVA) dalgaları yayan el tipi ultraviyole (UV) cihazıdır. Vitiligo lezyonları wood ışığı altında, keskin sınırlı, mavi-beyaz floresan yaymasıyla tanınır. Dermoskopide ise diğer hipopigmentasyon hastalıklarından farklı olarak rezidü perifoliküler pigmentasyon ve telenjektazi gösterir. Dermoskopi, hastalık aktivitesini göstermesi açısından da faydalıdır. Progresif lezyonlar perifoliküler pigmentasyon gösterirken, stabil veya tekrarlayan lezyonlar perifoliküler depigmentasyon gösterir. Tanıyı doğrulamak için herhangi bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Deri biyopsisi, ayırıcı tanıya giren hastalıkları dışlamak için kullanılabilir. Melanosit yokluğu, biyopsi dışında konfokal mikroskopisi ile de gösterilebilir (1, 2).

İngiliz Dermatologlar Derneği, vitiligo tanısında yardımcı olabilecek öneriler hazırlamıştır. Bunlardan bazıları:

- Vitiligo lezyonları tipik ise tanısı kolay konulur ancak, atipik ise bir dermatoloğa başvurulmalıdır.
- Yetişkin vitiligo hastalarında tiroid fonksiyonlarını kontrol etmek için kan tetkiki düşünülmelidir.
- Wood lambası lezyonların yaygınlığını göstermenin yanı sıra tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılabilir.
- Tedaviye yanıt değerlendirilirken spontan repigmentasyonun nadir de olsa mümkün olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

- Hastalığın psikolojik ve yaşam kalitesi üzerine olan etkileri de değerlendirilmelidir.

- Klinik çalışmalarda hastanın yaşam kalitesindeki iyileşme önemli bir ölçüt olarak kabul edilmelidir (1).

### **2.1.10. Histopatoloji**

Deri biyopsisi, rutinde gerekmez ancak ayırıcı tanıya giren hastalıkları dışlamak için kullanılabilir (1). Vitiligo lezyonunda, bazal tabakada melanosit yokluğu ile birlikte epidermiste tam kat ya da tama yakın epidermal pigmentasyon kaybı görülür. Erken lezyonlarda CD 8<sup>+</sup> sitotoksik T hücrelerinden oluşan hafif bir interfaz dermatiti olabilirken aktif lezyonların kenarlarında ise perivasküler ve perifoliküler lenfositler izlenebilir (14).

### **2.1.11. Ayırıcı Tanı**

Vitiligonun ayırıcı tanısı fazla olup özellikle melanom ilişkili lökodermadan ayırt etmek önemlidir. SV'nin ayırıcı tanısında ise nevüs depigmentozusa dikkat edilmelidir. Nevüs depigmentozus, doğumda ya da ilk yılında saptanan, çocuğun büyümesiyle orantılı olarak büyüye de stabil olan ve histopatolojide azalmış melanin üretimi ile birlikte normal sayıda melanosit içeren, wood ışığı altında vitiligoya göre daha az kontrast gösteren segmental bir hipopigmentasyondur.

Vitiligonun ayırıcı tanısına giren hastalıklar:

- Kimyasallarla ilişkili lökoderma (Fenol ve türevleri)
- Bazı genetik sendromlar (İto'nun hipomelanozu, tüberoskleroz, piebaldizm, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, Waardenburg sendromu, Hermanski-Pudlak sendromu, Griscelli sendromu)
- Topikal ya da sistemik ilaç ilişkili depigmentasyon

- Post-inflamatuar hipopigmentasyon (pitriyazis alba, psöriyazis, liken planus, atopik dermatit, toksik ilaç reaksiyonu, fototerapi-radyoterapi ilişkili lökoderma, skatris)

- Neoplazm ilişkili hipopigmentasyon (melanom ilişkili lökoderma, mikozis fungoides)

- Enfeksiyon ilişkili hipomelanozis (lepra, layşmanyazis, pitriyazis versikolor, treponematozis)

- Konjenital (nevüs anemikus, nevüs depigmentozus)

- İdiyopatik (progresif maküler hipomelanozis, idiyopatik guttat hipomelanozis)

- Diğer (liken sklerotrofikus, melazma (açık ve koyu derideki kontrast nedeniyle)) (2, 19).

### **2.1.12. Vitiligoda Yaygınlık ve Şiddetin Değerlendirilmesi**

Vitiligo lezyonlarının şiddetini değerlendirecek standardize edilmiş bir yöntem yoktur. Ancak hastalığın gidişatının izlenmesinde kullanılan bazı skorlamalar geliştirilmiştir. Vitiligo alan şiddeti indeksi (Vitiligo Area Scoring Index, VASI) ve Avrupa vitiligo hastalık grubu skorlaması (Vitiligo European Task Force, VETF) bu yöntemlerden bazılarıdır.

VASI'de vücut; eller, üst ekstremiteler, gövde, alt ekstremiteler ve ayaklar olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Yüz ve boyun ayrı değerlendirilir. Hastanın avuç içi artı parmakların volar yüzeyi, el ünitesi olarak kabul edilip her bir vücut alanında vitiligo lezyonlarının yüzdesini belirlemede kullanılır. VASI'nin tüm vücutta uygulanması şu şekilde formülize edilmiştir (20):

$$\text{VASI} = \Sigma \text{ tüm vücut alanları (el ünitesi) } \times (\text{rezidüel pigmentasyon})$$

El ünitesi, toplam vücut yüzey alanının %1'idir.

Rezidüel pigmentasyon ise şu şekilde hesaplanır: Tam depigmentasyon varsa %100, pigment noktaları varsa %90, depigmente alan pigmente alandan fazla ise %75, pigmente alan depigmente alanlara eşit ise %50, pigmente alan depigmente alandan fazla ise %25, sadece depigmentasyon noktaları var ise %10 (21).

VETF’de dokuz kuralı kullanılarak depigmentasyonun yüzdesi hesaplanır. Vücut, baş-boyun, gövde, kollar ve bacaklar şeklinde dört bölgede değerlendirilir. Evreleme yamalardaki kutanöz ve kıl pigmentasyonuna göre yapılır. Eller ve ayaklar hariç her bir bölge global olarak 0-4 arası skorlanır. Yayılmayı değerlendirmek için önce doğal ışık kullanılarak yama sınırlarına bakılır, sonrasında wood lambasıyla karşılaştırılır. Progresif ise +1; benzer sınırlarsa 0; gerileyen şeklinde ise -1 şeklinde belirtilir (20).

Her iki skorlama sistemi de günlük hasta bakımında kullanılabilen yöntemlerdir fakat küçük değişiklikler bu yöntemlerle fark edilemeyebilir ve yarı objektif yöntemlerdir. Lezyonlardaki depigmentasyon ve repigmentasyonu değerlendirecek dijital görüntü analiz sistemi skoru (digital image analysis system score), kolorimetri veya yansıma konfokal mikroskopi (reflectance confocal microscopy) gibi daha objektif yöntemler vardır. Bu yöntemler hem pahalı hem de zaman alıcı olduğundan günlük kullanıma uygun değildir (22, 23).

Vitiligo hastalık aktivite skoru (Vitiligo Disease Activity Score, VIDA) ise hastanın hastalığının aktivitesini kendi puanlamasıyla belirlenir. Aktif vitiligo, mevcut lezyonların genişlemesini ya da yeni lezyon çıkışını kapsar. Buna göre son 6 haftadır aktif ise +4, son 3 aydır aktif ise +3, son 6 aydır aktif ise +2, son 1 yıldır aktif ise +1, son 1 yıldır stabil ise 0, son 1 yıldır stabil ve spontan repigmentasyon var ise -1 olarak puanlanır (22, 24).

Yakın zamanda Vitiligo yaygınlık skoru (Vitiligo Extent Score, VES) tanımlanmıştır. VES, vücudun 19 bölgesinde vitiligo yaygınlığını ölçen bir görüntü şablonudur. Avuç içi, ayak tabanları ve skalpın arkası ölçüme dahil değildir. Görüntülerdeki vitiligonun şiddeti, lezyon yok ile neredeyse %100 lezyon kapsamı arasında değişir. Klinisyen, bu 19 vücut bölgesini, o vücut bölgesindeki hastanın

kliniğine en çok benzeyen görüntüyü seçerek ayrı ayrı puanlar. Tüm konumlardaki ölçümler toplanarak dönüştürme tablosundan hesaplanır (25).

### 2.1.13. Tedavi

Vitiligo, hastaları sosyal ve psikolojik olarak olumsuz yönde etkileyebilen bir hastalıktır. Ancak genellikle tedavi ile kür sağlanamadığından tedavi yöntemlerinin amacı, hastalığın progresyonunu durdurmak, repigmentasyonu sağlamak ve en iyi kozmetik sonuca ulaşmaktır. Konvansiyonel ve alternatif tedaviler bulunmaktadır. Konvansiyonel tedaviler arasında topikal/sistemik ajanlar, fototerapi, lazerler, cerrahi yöntemler bulunurken; alternatif tedaviler arasında kamuflaj, psikoterapi, depigmentasyon tedavileri bulunmaktadır (26, 27).

#### a) Topikal tedaviler

- **Topikal kortikosteroidler (KS):** Vitiligoda ilk seçenek ve adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Vitiligo lezyonlarındaki inflamatuvar hücreleri azaltarak, otoantikor ve kompleman aracılı melanosit yıkımını engelleyerek etki gösterdiği bilinmektedir. Güçlü (betametazon valerat) veya çok güçlü (klobetasol propiyonat) formları önerilmektedir. Ancak yüz, boyun, intertrijnoz ve genital bölgelerde düşük potent tercih edilmelidir. Baş-boyun lezyonlarında ve güneş gören bölgelerde iyi yanıt alınırken akral lezyonlardaki yanıt kötüdür. 3 ay kadar günlük topikal KS, sonrasında 6 aya kadar aralıklı rejim uygulanabilir. 3-4 ay sonra yanıt alınmazsa tedavi sonlandırılmalıdır. Yan etkileri arasında atrofi, stria, telenjektaziler, hipertrikoz, akneiform reaksiyonlar ve hatta sistemik emilim sonucu adrenal supresyon sayılabilir. Yan etkileri azaltmak için kortikosteroidsiz haftalar olan “KS tatilleri”, yüksekten hafif potense geçilerek uygulanabilir. Pediatrik popülasyonda ise yan etkilerinin daha az olduğu anti-inflamatuvar etkilerinin benzer olduğu mometazon furoat ve metilprednizolon aseponat gibi KS’ler kullanılmalıdır (26, 28).

- **Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ):** KS’lerin yan etkilerinin görülmediği, immünmodülatuar bir ajandır. Kalsinörin, lenfosit ve dentritik hücrelerinde intraselüler bir protein olup aktive olduğunda TNF-alfa (Tümör nekroz faktörü), IL-2 sitokini gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder. TKİ, vitiligo

lezyonlarındaki bu faktörleri azaltarak melanosit proliferasyonunu artırmasını sağlar. En az 6 ay boyunca günde iki kez kullanımı önerilmektedir. Tedavi sırasında orta derecede güneşe maruz kalabilirler. Bir diğer kullanım yöntemi, topikal KS aralıklı kullanılırken, KS'nin kullanılmadığı zamanlarda TKİ ile tedaviye devam edilmesidir. Ayrıca mikroigneleme veya mikrodermabrazyon yöntemleri ile de kombine edilebilmektedir. Yan etkileri arasında yanma hissi, enfeksiyona yatkınlık ve kaşıntı sayılabilir (26, 28).

- **Topikal D vitamini analogları:** Vitiligoda kullanımında immünmodülatör etkilerinden, melanosit proliferasyonu üzerine olumlu etkilerinden faydalanılmaktadır. Topikal KS ile karşılaştırıldığında monoterapi olarak etkisi düşüktür ancak iki ajan kombine edildiğinde repigmentasyon oranları artmaktadır. Ruhsat dışı olarak kalsipotrien %0,005 ve betametazon %0,05 kombinasyonu kullanılabilir. Fototerapi ile kombinasyonu hakkında farklı görüşler bulunmaktadır, bu konu tam açıklanamamıştır. Önerilen maksimum doz, vücut yüzey alanının %30'una merhem formu için 4 hafta, krem formu için 8 hafta olmak üzere, %0.005 kalsipotriol ve %0.05 betametazon kombinasyonu ile haftalık 100 gr'dır. Çocuk ve yetişkinler için güvenilir olup hafif iritasyon olabilmektedir (26, 28).

- **Psödokatalaz/süperoksit dismutaz:** Lezyonların epidermisinde yüksek düzeyde hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) bulunmuştur. Bunlar melanositlere toksik etki gösterip tirozinazı inhibe etmektedir. Bu etken maddeyi içeren jellerin lezyonlarda anlamlı bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır (28).

- **5-fluorourasil (5-FU):** Asıl olarak premalign ve malign deri lezyonlarında kullanılan bu ajan keratinositlerdeki melanozomların sayısını artırarak ve foliküler melanositleri stimüle ederek vitiligo lezyonlarında da etkili olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda epidermal abrazyon sonrasında uygulanan 5-FU kremin repigmentasyon yapabileceği gösterilmiştir (28, 29).

- **Prostaglandin F2 alfa analogları:** Oküler hipertansiyonda kullanılan bu ajan, hastaların göz çevresinde oluşan hiperpigmentasyon nedeniyle vitiligoda faydalı olabileceğini akla getirmiştir. Yapılan çalışmalarda repigmentasyon yaptığına dair olumlu sonuçlar bildirilmiştir (28, 30).

- **Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) türevli peptit:** Vitiligodaki etkisi melanosit migrasyonu ile olmaktadır. Yapılan çalışmalarda repigmentasyon yönünde olumlu sonuçlar bulunmaktadır.

- **Janus kinaz (JAK) inhibitörleri:** Tofasitinib (JAK 1/3 inhibitörü) ve ruksolitinib (JAK 1/2 inhibitörü) olarak vitiligoda kullanılmaktadır. JAK-STAT yolunun inhibe edilmesiyle hücre aracılı immünitede de görevli olan interferon-gamayı (IFN- $\gamma$ ) azaltarak etki göstermektedir. Yan etkileri arasında eritem, geçici akne, kaşıntı ve hiperpigmentasyon bulunmaktadır (28).

### **b) Sistemik Tedaviler**

- **Kortikosteroidler:** İmmün yanıtı baskılamak amacıyla progresif, aktif vitiligoda kullanılmaktadır. Sistemik KS ile yapılan pulse tedavilerin yan etkileri nedeniyle hasta monitörize edilmelidir. Kan basıncı, kan glukozu, ağırlık, bel çevresi ve enfeksiyonlar açısından takip edilmeli ve her 6-12 ayda bir göz muayenesi yaptırılmalıdır. Farklı sistemik KS tedavi şemaları bulunmaktadır. Oral prednizolonun ilk iki ay 0.3 mg/kg, üçüncü ay başlangıç dozunun yarısı ve dördüncü ay bir önceki dozun yarısı şeklinde verildiği ya da her hafta birbirini izleyen 2 gün 2,5 mg/gün dozunda verilerek minipulse tedavi şeklinde uygulanan çalışmalar yapılmıştır. Bunların dışında 24 hafta boyunca 2 gün üst üste 10 mg deksametazon verilen ya da metilprednizolonun 8 mg/kg dozunda art arda 3 gün boyunca intravenöz şekilde verilen çalışmalarda da aktif vitiligoda progresyonu durdurmada başarılı sonuçlar elde edilmiştir (28, 31-34).

Sistemik KS ile kilo alımı, geçici halsizlik, yorgunluk, uykusuzluk, akne, ajitasyon, menstrüasyon bozuklukları, hipertansiyon, baş ağrısı, hipertrikoz gibi yan etkiler görülebilmektedir.

- **Apremilast:** Fosfodiesteraz-4 inhibitörü olan apremilast, vitiligoda immunomodülatör özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır. cAMP artışı ile pro-inflamatuar mediatörlerin (IL-23, IL-17, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ ) azalmasına ve anti-inflamatuar mediatörlerin artmasına neden olmaktadır. Topikal takrolimus ile

kombine edilebilir. Baş ağrısı, bulantı-kusma, kilo kaybı, depresyon ve karın ağrısı gibi yan etkileri görülebilir (28).

- **Janus kinaz (JAK) inhibitörleri:** Vitiligoda topikal kullanımının yanı sıra sistemik de kullanılmaktadır. Repigmentasyonda başarılı sonuçların olduğu olgu sunumları mevcuttur. Bazı yazarlar tarafından melanosit rejenerasyonu için düşük doz fototerapinin gerekli olduğu savunulmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonları, kilo alımı, artralji ve lipid düzeylerinde hafif yükselme gibi yan etkileri bulunmaktadır (28, 35).

- **Minosiklin:** Hastalığın erken döneminde melanosit kaybını engellediğine ve melanositleri oksidatif stresten koruduğuna dair düşünceler mevcuttur. Gastrointestinal şikayetler, baş ağrısı, tırnaklarda, oral mukozada veya deride hiperpigmentasyon yapabilir.

- **Metotreksat:** İnflamatuar ve otoimmün hastalıklarda sıklıkla kullanılan bir ajandır. İlk sonuçlar psoriatik artrit ve romatoid artrit hastalarındaki vitiligo lezyonlarındaki iyileşme sebebiyle ortaya çıkmıştır. Aktif vitiligodaki progresyonu durdurduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Hepatotoksisite, idiyosenkratik pulmoner toksisite, pansitopeni, bulantı, kusma, ishal yan etkileri arasındadır (28).

- **Azatiopürin:** DNA sentezini inhibe eden bir immünsüpresif ajandır. Oral betametazon pulse tedavisi ile karşılaştırılan bir çalışmada benzer etkili sonuçlar elde edilmiştir (36).

- **Siklosporin:** İmmunomodülatör etki gösteren kalsinörin inhibitörüdür. Yapılan bir çalışmada siklosporin ile progresif vitiligo hastalarında repigmentasyon sağlandığı ve progresyonun durduğu tespit edilmiştir (37).

- **Mikofenolat mofetil:** T ve B lenfositlerinde de-novo pürin sentezini inhibe eden bir ajandır. Ardışık 2 gün deksametazon kullanımı ile mikofenolat mofetil kullanımını karşılaştıran bir çalışmada aktif vitiligoda progresyonu her iki ajanın da durdurduğu, repigmentasyonun minimal olduğu ve fototerapi alamayan progresif vitiligoda kullanılabilceği bildirilmiştir (38).

### **c) Fototerapi**

Vitiligo tedavisinde daha etkili olduğu için ve yan etkilerinin PUVA (Psoralen ve ultraviyole A)'ya göre az olması nedeniyle daha çok dbUVB (Dar bant ultraviyole B) tercih edilmektedir. DbUVB, T hücrelerinde apoptozu indükleyerek, inflamatuvar sitokinleri azaltarak, T regülatuar hücreleri indükleyen IL-10'u aktive ederek, langerhans hücrelerini etkileyip antijen sunumunu azaltarak etki göstermektedir. Ayrıca bunlar gibi immunomodülatör etkilerinin yanı sıra melanosit proliferasyonunu uyarıcı özellikleri de bulunmaktadır. Haftada 2-3 kez olmak üzere 200 mJ/cm<sup>2</sup> ile başlayıp eritem yoksa %10-20 doz artışları önerilmektedir. Maksimum doz sayısı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (39).

### **d) Lazer**

Excimer lazer, sitotoksik T hücrelerine etkisi ve melanogenezdeki olumlu etkisi nedeniyle vitiligoda kullanılmaktadır (28).

### **e) Cerrahi**

Cerrahi tedaviler, SV ve stabil olan NSV hastalarında uygulanan tedavilere en az bir yıl yanıtsızlık ve köbner fenomeninin olmaması durumunda kullanılabilir. Stabilitayı değerlendirmek için mini-greft testi yararlı olabilmektedir. Doku greftleri (tam kalınlıkta punch greftleme, parsiyel kalınlıkta greftleme ve otolog emme bülü greftleme), hücre greftleri (otolog melanosit kültürleri ve kültüre edilmemiş epidermal hücre greftleri), kültüre edilmiş epidermis süspansiyonları ve kıl folikülü transplantasyonu yapılabilecek seçenekler arasındadır (2).

### **f) Depigmentasyon**

Yaygın vitiligolu hastalarda inatçı, kozmetik açıdan iyi olmayan veya yüz, el gibi görünür alanlarda olan seçilmiş vakalarda tercih edilmektedir. Hidrokinonun monobenzil eteri (monobenzon), lazer tedavisi (örn. 755-nm Q-switched alexandrite ya da 694-nm Q-switched ruby) ve kriyoterapi depigmentasyon amacıyla kullanılmaktadır (2).

## 2.2. Kalprotektin

Kalprotektin; nötrofil, monosit, dentritik hücrelerinden salgılanan, S100A8 ve S100A9 genlerinden eksprese edilen proteinlerin heterodimerik birleşmesi ile oluşan bir proteindir. Non-keratinize squamöz epitel hücre membranında, bazı mukoza hücrelerinin sitoplazmalarında da bulunmaktadır. Kalprotektinin solubl formu plazma, vücut sıvıları, feçeste tespit edilebilmektedir (6, 7).

Kalprotektin, hücre içinde kalsiyum homeostazını sağlamanın yanında mikrotübül ve hücre iskeleti ile etkileşime girerek migrasyonda görev alır. Hücreden salındığında, hasar ilişkili patern molekül (DAMP- Damage-associated molecular patterns) ya da alarmin olarak işlev görüp inflamatuvar yanıtı teşvik etme gibi görevleri vardır (40). Kronik inflamatuvar hastalıklarda, sitokin reseptör düzenlenmesindeki etkisi ve reaktif oksijen radikallerinin üretiminde rol oynamasıyla ön plana çıkmıştır (7).

Fekal kalprotektin günümüzde inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBD) için biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Gastrointestinal kanserler ve İBD için yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Fekal kalprotektin seviyeleri, İBD'de hastalık aktivitesini yansıttığının dışında tedaviye yanıtı izlemek ve nüksleri saptamak için de kullanılmaktadır (6, 7).

Kalprotektin (S100A8/A9 proteini, Mrp8 ve Mrp 14) çeşitli kanserlerin (KLL, AML, kolorektal kanser, SCC, melanom, meme, hepatoselüler, laringeal, baş-boyun, mesane, tiroid kanseri) patogenezinde inflamasyonda rol oynadığı gösterilmiştir. Kistik fibroziste vücut sıvılarında, juvenil idiopatik artritte sinovyal sıvıda arttığı saptanmış olup klinik biyokimya laboratuvarlarında inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında bu protein kullanılmaktadır (41). Melanom hastalarında yapılan bir çalışmada, yüksek S100A8/A9 eksprese eden hücrelerin metastazı ortaya çıkarmasından dolayı kalprotektinin, tümörün agresifliğini ve metastatik potansiyelini gösteren bir biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır (42).

Kalprotektin, COVID-19 (Coronavirus disease 2019) patogenezi için de araştırılmış ve COVID-19 şiddeti ile korele olarak yükseldiği saptanarak bu proteinin

hastalık patogenezinin sorumlu olan sitokin salınımında rolü olabileceği, COVID-19 gibi pulmoner enfeksiyonlarda terapötik bir hedef olabileceği söylenmiştir (43, 44).

Kalprotektin, inflamasyondaki rolü nedeniyle bazı dermatolojik hastalıklarda araştırılmıştır. Psöriazis vulgariste kalprotektin seviyeleri, hastalık şiddetiyle korele bulunmuş, liken planus hastalarında da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksek kalprotektin seviyelerine rastlanmıştır (45, 46). Akne vulgaris hastalarında yapılan çalışmalarda da kontrol grubuna göre serum kalprotektin düzeyleri yüksek bulunmuştur (47, 48). S100A8/A9, SJS/TEN (Stevens-Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz) cilt lezyonlarının epidermisinde bulunan monositler ve epidermal keratinositler tarafından da üretilebileceği için bu hastalarda da araştırma konusu olmuştur. Yazarlar S100A8/A9'un bu hastalardaki serum seviyelerinin yükselmesini SJS/TEN'de derideki epitelyal hasardan kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Ayrıca şiddetli oküler tutulumu olan hastalarda bu proteinin daha yüksek seyretmesi nedeniyle şiddetli oküler tutulumun patogenezinde de kalprotektinin rol oynayabileceğini ve hatta biyomarker olabileceğini savunmuşlardır (49).

Son zamanlarda yapılan bir gen çalışmasında vitiligo patogenezinde rol oynayabilecek anahtar genler belirlenmiştir. Bunlar S100A8, S100A9, MUC-1 genleridir. Bu genler vitiligodaki intrensek apoptotik sinyal yolağı ile ilişkilendirilmiştir. MUC-1, pro apoptotik bax proteinini bloklamakta ve hücreyi radikal oksijen radikallerinden korumaktadır. S100A8 ve S100A9 ise bak aracılığı ile ve mitokondriden Smac/DIABLO, Omi/HtrA2 maddelerinin salınmasına yol açarak hücre ölümünü indüklemektedir. Epidermal melanositlerin radikal oksijen radikallerinden etkilendikleri bilinmekte olup radikal oksijen radikalleri kaynaklı apoptozun melanosit kaybından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (12). Bu gen çalışmasından yola çıkarak ve patogenezindeki otoimmün hipotezde, dentritik hücreler ve sitotoksik T hücreler melanosit yıkımında görevli olduğu için vitiligoda serum kalprotektinin araştırılması amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara ili Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniklerine Mart 2022- Ekim 2022 tarihleri arasında başvuran, klinik muayene sonucunda vitiligo tanısı konan 44 hasta ve yaş, cinsiyet açısından hastalarla eşleştirilmiş, diğer yönlerden sağlıklı, vitiligo dışındaki başka sebeplerle başvuran 36 kontrol ilgili formlar ve onayları takiben çalışmaya dahil edildi.

Araştırmanın 10.01.2022 tarihli 128/12 sayılı etik kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulundan alındı. Araştırma süresince, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uyuldu. Hastalara ve sağlıklı kontrollere yapılacak işlemler hakkında bilgi verilerek onamları alındı.

Çalışmanın dışlama kriterleri 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak, gebelik, emzirme döneminde olmak, diyabetes mellitusu, aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyonu, metabolik sendromu, eşlik eden sistemik inflamatuvar hastalık varlığı, hematolojik hastalıklar, malignite, hepatik, renal yetmezlik, otoimmün olduğu düşünülen vitiligo harici deri ve sistemik hastalıklar, akut-kronik enfeksiyon varlığı, çalışmaya katılmayı kabul etmemek ve obez bireyler (vücut kitle indeksi > 30) olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının yaşı, cinsiyeti, sigara, alkol kullanım alışkanlıkları, mesleği, eğitimi, boy ve kilosu; hasta grubuna ayrıca ailede vitiligo varlığı, hastalığın başlangıç yaşı/süresi, son 6 ayda kullandığı tedaviler (topikal kortikosteroid, topikal kalsinörin inhibitörü, fototerapi, sistemik kortikosteroid, vitamin D, güneş koruyucu, kozmetik, oral antioksidan, immünsüpresifler, jak inhibitörü, diğer) sorgulandı. Dermatolojik muayeneleri yapılarak deri fototipi, klinik tipi (segmental, jeneralize, fokal, akrofasiyal, universal), lökotrişi varlığı, VASI-VIDA skorları (Vitiligo Area Scoring Index-Vitiligo Disease Activity Score) kaydedildi.

Hastalık şiddeti 2004'te Hamzavi ve arkadaşlarının geliştirdiği VASI ile hesaplandı. VASI'de vücut; eller, üst ekstremiteler, gövde, alt ekstremiteler ve ayaklar olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Yüz ve boyun ayrı değerlendirilir. Hastanın avuç içi ve parmakların volar yüzeyi, el ünitesi olarak kabul edilip her bir vücut alanında vitiligo lezyonlarının yüzdesini belirlemede kullanılır. Rezidüel pigmentasyon ise tam depigmentasyon varsa %100, pigment noktaları varsa %90, depigmente alan pigmente alandan fazla ise %75, pigmente alan depigmente alanlara eşit ise %50, pigmente alan depigmente alandan fazla ise %25, sadece depigmentasyon noktaları var ise %10 kabul edilir. VASI'nin tüm vücutta uygulanması  $VASI = \sum \text{tüm vücut alanları (el ünitesi)} \times (\text{rezidüel pigmentasyon})$  formülü ile hesaplanır (Tablo 3.1) (21).

Çalışmamızda hastalık aktivitesini değerlendirmek için hastaların kendi puanladığı VIDA skoru kullanıldı. VIDA skorlaması Njoo ve arkadaşları tarafından geliştirilen vitiligonun zaman içindeki stabilitesini değerlendiren 6 ölçekli subjektif bir skorlamadır (Tablo 3.2) (24).

Hasta ve kontrol grubunda serum kalprotektin ölçümü için kan örnekleri, pıhtı aktivatörlü serum separatuvar tüplere alındı. Örnekler pıhtılaşmaları için 30 dk bekletildikten sonra 1000xg'de 20 dk santrifüj edildi ve analiz gününe kadar -80 °C de saklandı. Serum kalprotektin düzeyleri Cloud Clone marka (Cloud Clone Corp., USCN Life Science Inc., Houston, TX, USA) (Lot No: L220525461) kitle kantitatif Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarları'nda çalışıldı. Kitin ölçüm aralığı 31.2-2.000 pg/mL, sensitivitesi 13.6 pg/mL'dir. Çalışma içi varyasyon katsayısı (CV): <math>\leq 10\%</math>, çalışmalar arası varyasyon katsayısı (CV): <math>\leq 12\%</math> 'dir.

**Tablo 3.1.** Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (Vitiligo Area Scoring Index- VASI)

VASI= Σ tüm vücut alanları (el ünitesi) x (rezidüel pigmentasyon)

“El ünitesi”: Toplam vücut yüzey alanının %1’i

“Rezidüel pigmentasyon” :

% 100= tam depigmentasyon
% 90 = pigment noktaları var
% 75 = depigmente alan pigmente alandan fazla
% 50 = pigmente alan depigmente alanlara eşit
% 25 = pigmente alan depigmente alandan fazla
% 10 = sadece depigmentasyon noktaları

	El ünitesi	Rezidüel pigmentasyon		
Eller	X		=	
Üst ekstremiteler (aksilla dahil)	X		=	
Gövde	X		=	
Alt ekstremiteler (kasık ve kalça dahil)	X		=	
Ayaklar	X		=	

Toplam=

**Tablo 3.2.** Vitiligo Hastalık Aktivite Skoru (Vitiligo Disease Activity Score/ VIDA)

<ul style="list-style-type: none"><li>➤ +4= son 6 haftadır aktif</li><li>➤ +3= son 3 aydır aktif</li><li>➤ +2= son 6 aydır aktif</li><li>➤ +1= son 1 yıldır aktif</li><li>➤ 0 = son 1 yıldır stabil</li><li>➤ -1 = son 1 yıldır stabil ve spontan repigmentasyon var</li></ul>
--

### 3.1. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (version 15.0) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma ve minimum-maksimum değerleriyle sunuldu. Ölçeklerden elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde normal dağılıma uygunluk değerlendirildikten sonra Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Serum kalprotektin değerlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımı için ROC analizi yapıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 44 vitiligo hastası ve bu hastalarla sosyodemografik özellikler açısından benzer 36 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışma grubunu oluşturanların yaşları 18.0-63.0 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $37.1\pm 10.6$  yıl idi. Hastaların yaşları 18.0-63.0 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $37.38\pm 11.78$  yıl idi. Kontrol grubundaki kişilerin yaşları ise 25.0-57.0 arasında değişmekte olup ortalama  $36.75\pm 9.12$  yıl idi.

Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılımı ve yaş açısından benzer olup; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla  $p=0.922$  ve  $p=0.087$ ). Çalışma gruplarının yaş ortalamalarına ve cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete ve yaş ortalamalarına göre dağılımı

		Hasta grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş (Yıl)	Ort±ss (min-max)	37.38±11.78 (18.0-63.0)	36.75±9.12 (25.0-57.0)	0.087
	Kadın (%)	13 (%54.2)	11 (%45.8)	0.922
Cinsiyet	Erkek (%)	31 (%55.4)	25 (%44.6)	
	Toplam (N)	44 (%100)	36 (%100)	

\* $p<0,05$

Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı 10.0-61.0 yıl arasında değişmekte olup ortalama başlangıç yaşı  $32.39\pm 13.64$  yıl idi. Hastalık süresi ise 0.20-26.0 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $4.99\pm 5.39$  yıl idi.

Hastalığın tipi incelendiğinde ise 31 (%70.5)'inin jeneralize tip, 11 (%25.0)'inin fokal tip ve 2 (%4.5) hastanın ise akrofasiyal tip hastalığı olduğu saptanmıştır. Deri fototipi 2 olan 8 hasta (%18.2), fototip 3 olan 17 (%38.6), fototip 4 olan 18 (%40.9), 6 olan 1 hasta (%2.3) hasta bulunmakta idi. Vitiligo hastalarına ait tanımlayıcı özellikler Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Vitiligo hastalarına ait tanımlayıcı özellikler

		N (%)
<b>Vitiligo alt tipi</b>	Jeneralize	31 (%70.5)
	Fokal	11 (%25.0)
	Akrofasiyal	2 (%4.5)
<b>Deri fototipi</b>	2	8 (%18.2)
	3	17 (%38.6)
	4	18 (%40.9)
	6	1 (%2.3)
<b>Ailede vitiligo varlığı</b>		14 (%31.8)
<b>Lökotrişi varlığı</b>		22 (%50)

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının sigara ve alkol tüketim alışkanlıklarına göre dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir. Çalışma grupları arasında alkol ve sigara tüketim alışkanlıkları açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmedi (her biri için  $p>0.05$ ).

**Tablo 4.3.** Hasta ve kontrol gruplarının sigara ve alkol tüketim alışkanlıkları

	Hasta grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
<b>Sigara tüketim alışkanlığı</b>					
<b>Yok</b>	25	53.2	22	46.8	0.873
<b>Var</b>	19	57.6	14	42.4	
<b>Alkol tüketim alışkanlığı</b>					
<b>Yok</b>	40	55.6	32	44.4	0.764
<b>Var</b>	4	50.0	4	50.0	

\*p<0,05

Vitiligo hastaları değerlendirilirken saçlı deri, yüz, gövde, ekstremiteler, genital bölge, el, ayak tutulumu olup olmadığı kaydedilmiştir. Buna göre 10 (%22.7)'unun tek bölge tutulumu, 9 (%20.5)'unun 2 bölge tutulumu, 9 (%20.5)'unun 3 bölge tutulumu, 7 (%15.9)'ünün 4 bölge tutulumu, 6 (%13.6)'ının 5 bölge tutulumu, 2 (%4.5) hastanın 7 bölge tutulumu ve 1 (%2.3) hastanın 6 bölge tutulumu olduğu saptandı. Hasta grubundaki bireylerin tutulum bölgelerinin dağılımı Tablo 4.4'te verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Hasta Grubundaki Bireylerin Tutulum Bölgelerinin Dağılımı #

Tutulmuş bölge	n	%
<b>Yüz</b>	27	61.4
<b>Genital bölge</b>	23	52.3
<b>El</b>	21	47.7
<b>Alt ekstremit</b>	18	40.9
<b>Üst ekstremit</b>	16	36.4
<b>Gövde</b>	14	31.8
<b>Ayak</b>	12	27.3
<b>Saçlı deri</b>	2	4.5

# Bazı hastalarda birden fazla tutulum bölgesi tespit edilmiştir.

Hasta grubundakilerin VASI değerleri 0.0-32.0 arasında değişmekte olup ortalama±SD 3.04±5.66; ortanca değeri ise 1.0'idi. Hastaların VASI değerlerinin bazı özelliklerine göre dağılımı Tablo 4.5'te verilmiştir. VASI değerleri ile cinsiyet, deri fototipi ve lökotrişi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 4.5.** Hastaların VASI değerlerinin bazı özelliklerine göre dağılımı

	<b>Ortalama±SD</b>	<b>Ortanca (min.-maks.)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Erkek</b>	2.93±5.79	1.0 (0.0-32.0)	0.536
<b>Kadın</b>	3.30±5.54	0.9 (0.0-15.65)	
<b>Deri Fototipi</b>			
<b>2</b>	7.44±11.02	2.10 (0.90-32.0)	0.82
<b>3</b>	1.11±1.50	0.50 (0.0-4.75)	
<b>4</b>	2.95±3.99	1.43 (0.0-15.65)	
<b>6</b>	2.13	2.13 (2.13-2.13)	
<b>Lökotrişi</b>			
<b>Yok</b>	1.62±1.84	0.93 (0.0-6.18)	0.318
<b>Var</b>	4.46±7.61	1.06 (0.0-32.0)	

\*p<0,05

Hastaların VASI değerlerinin yaş, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süreleri ile ilişkisi Tablo 4.6'da verilmiştir. VASI değeri ile hastalık başlangıç yaşı arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon, VASI değeri ile hastalık süresi arasında ise pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptandı.

**Tablo 4.6.** Hastaların VASI Değerlerinin Yaş, Hastalık Başlangıç Yaşı ve Hastalık Süreleri ile İlişkisi

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	-0.231	0.131
<b>Başlangıç yaşı</b>	-0.414	<b>0.05*</b>
<b>Hastalık süresi</b>	0.496	<b>0.01*</b>

\*p<0,05

Hasta grubundakilerin VIDA değerleri -1.0-4.0 arasında değişmekte olup ortalama±SD 1.59±1.70; ortanca değeri ise 1.0' idi. Hastaların VIDA değerlerine göre (3 ve 4 aktif hasta) 15 (%34.1) aktif ve 29 (%65.9) stabil hasta idi (Tablo 4.7). Hastaların VIDA değerlerinin bazı özelliklerine göre dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir. VIDA değerleri ile cinsiyet, deri fototipi ve lökotrişi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 4.7.** VIDA Değerlerine Göre Hasta Sayısı ve Yüzdeleri

<b>VIDA</b>	<b>N (%)</b>
<b>-1</b>	4 (%9,1)
<b>0</b>	10 (%22,7)
<b>+1</b>	11 (%25,0)
<b>+2</b>	4 (%9,1)
<b>+3</b>	5 (%11,4)
<b>+4</b>	10 (%22,7)

**Tablo 4.8.** Hastaların Vitiligo Disease Activity Score değerlerinin bazı özelliklerine göre dağılımı

	<b>Ortalama±SD</b>	<b>Ortanca (min.-maks.)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	1.55±1.59	1.0 (-1.0-4.0)	0.948
Kadın	1.69±2.02	1.0 (-1.0-4.0)	
<b>Deri Fototipi</b>			
2	1.88±1.64	1.50 (0.0-4.0)	0.714
3	1.65±1.73	1.0 (-1.0-4.0)	
4	1.33±1.78	1.0 (-1.0-4.0)	
6	3.0	3.0 (3.0-3.0)	
<b>Lökotrişi</b>			
Yok	1.45±1.79	1.0 (-1.0-4.0)	0.479
Var	1.73±1.64	1.06 (-1.0-4.0)	

\*p<0,05

Hastaların Vitiligo Disease Activity Score değerlerinin yaş, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık sürelerinin ilişkisi Tablo 4.9’da verilmiştir. VIDA ile hasta yaşı arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon ilişkisi saptanırken VIDA ile hastalık başlangıç yaşı ve süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

**Tablo 4.9.** Hastaların VIDA Değerlerinin Yaş, Hastalık Başlangıç Yaşı ve Hastalık Sürelerinin İlişkisi

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	-0.300	<b>0.048*</b>
<b>Başlangıç yaşı</b>	-0.177	0.250
<b>Hastalık süresi</b>	-0.157	0.309

\*p<0,05

Çalışma grubundaki 17 (%38.6) hastanın son 6 ayda topikal/sistemik bir tedavi almış olduğu saptanırken 27 (%61.4) hastanın son 6 ayda topikal/sistemik bir tedavi almadığı saptandı. Son 6 ayda tedavi alan hastalardan 5 (%29.4)'inin topikal kortikosteroid ve 15 (%70.6)'inin topikal kalsinörin inhibitörü kullandığı saptandı.

Hasta ve kontrol grubu serum kalprotektin düzeyleri açısından değerlendirildi. Hasta grubunda serum kalprotektin düzeyi 41.19-873.41 pg/ml arasında değişmekte olup ortalama  $409.11 \pm 217.22$  pg/ml, ortanca 454.08 pg/ml idi. Kontrol grubunda ise serum kalprotektin 44.88-1044.43 pg/ml arasında değişmekte olup ortalama  $301.30 \pm 229.89$  pg/ml, ortanca 223.17 pg/ml idi. Serum kalprotektin düzeyi hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek saptandı ( $p=0.016$ ). Hasta ve kontrol grubunun serum kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.10'da verilmiştir.

**Tablo 4.10.** Hasta ve kontrol grubunun serum kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>Ortalama<math>\pm</math>SD</b>	<b>Ortanca (min.-maks.)</b>	<b>p</b>
<b>Hasta grubu</b>	409.11 $\pm$ 217.22	454.08 pg/ml (41.19-873.41)	<b>0.016*</b>
<b>Kontrol grubu</b>	301.30 $\pm$ 229.89	223.17 pg/ml (44.88-1044.43)	

\* $p < 0,05$

Çalışma grubunu oluşturan bireylerin 33 (%41.3)'ünün sigara tüketim alışkanlığı var iken, 8 (%10.0)'ünün ise alkol tüketim alışkanlığı bulunmaktaydı. Sigara ve alkol tüketim alışkanlıkları açısından serum kalprotektin düzeyleri arasında fark olmadığı saptandı (her biri için  $p > 0.05$ ). Çalışma grubunda serum kalprotektin düzeylerinin alışkanlıklara göre dağılımı Tablo 4.11'de verilmiştir.

**Tablo 4.11.** Çalışma Grubunda Serum Kalprotektin Düzeylerinin Alışkanlıklara Göre Dağılımı

Alışkanlıklar		Ortanca (min.-maks.)	p
Sigara tüketim alışkanlığı	Yok	364.46 (41.19-1044.43)	0.853
	Var	359.45 (44.88-738.91)	
Alkol tüketim alışkanlığı	Yok	368.67 (41.19-1044.43)	0.490
	Var	205.15 (47.81-615.05)	

\*p<0,05

Çalışmada hasta grubundaki 19 (%43.2) bireyin sigara tüketim alışkanlığı var iken, 4 (%9.1)'ünün alkol alışkanlığı bulunmaktaydı. Hasta grubundaki bireylerin sigara ve alkol tüketim alışkanlıkları açısından serum kalprotektin düzeyleri arasında fark olmadığı saptandı (her biri için p>0.05). Hasta grubundakilerin serum kalprotektin düzeylerinin sigara ve alkol alışkanlıklarına göre dağılımı Tablo 4.12'de verilmiştir.

**Tablo 4.12.** Hasta Grubundakilerin Serum Kalprotektin Düzeylerinin Sigara ve Alkol Alışkanlıklarına Göre Dağılımı

Alışkanlıklar		Ortalama±SD	Ortanca (min.-maks.)	p
Sigara tüketim alışkanlığı	Yok	424.19±224.55	458.35 (41.19-873.41)	0.749
	Var	363.78±217.76	413.25 (97.22-738.91)	
Alkol tüketim alışkanlığı	Yok	415.27±217.04	454.08 (41.19-873.41)	0.708
	Var	347.52±241.66	330.29 (114.43-615.05)	

\*p<0,05

Hastaların 14 (%31.8)'ünün ailesinde en az bir kişide vitiligo olduğu saptandı. Hastaların 22 (%50)'sinde lökotrişi olduğu saptandı. Aile öyküsü ve lökotrişi açısından serum kalprotektin düzeyleri arasında fark olmadığı bulundu.

Hasta grubundaki bireylerin serum kalprotektin düzeylerinin aile öyküsüne ve lökotrişi varlığına göre dağılımı Tablo 4.13'te verilmiştir.

**Tablo 4.13.** Hasta Grubundaki Bireylerin Serum Kalprotektin Düzeylerinin Aile Öyküsüne ve Lökotrişi Varlığına Göre Dağılımı

<b>Aile Öyküsü</b>	<b>Ortalama±SD</b>	<b>Ortanca (min.-maks.)</b>	<b>p</b>
<b>Yok</b>	430.26±217.38	458.35 (41.19-873.41)	0.320
<b>Var</b>	363.78±217.76	413.25 (97.22-738.91)	
<b>Lökotrişi</b>			
<b>Yok</b>	473.45±204.97	472.78 (97.22-873.41)	0.073
<b>Var</b>	344.77±214.32	342.28 (41.19-738.91)	

\*p<0,05

Hastaların 24 (%54.5)'ünün fazla kilolu (VKİ= 25-30) olduğu saptandı. Hasta grubundaki bireylerin serum kalprotektin düzeylerinin vücut kitle indeksi arasında bir ilişki saptanmadı. Hasta grubundaki bireylerin serum kalprotektin düzeylerinin vücut kitle indeksine göre dağılımı Tablo 4.14'te verilmiştir.

**Tablo 4.14.** Hasta Grubundaki Bireylerin Serum Kalprotektin Düzeylerinin Vücut Kitle İndeksine Göre Dağılımı

<b>Vücut Kitle İndeksi</b>	<b>Ortalama±SD</b>	<b>Ortanca (min.-maks.)</b>	<b>p</b>
<b>Normal</b>	441.05±203.01	470.79 (114.43-849.52)	0.423
<b>Fazla kilolu</b>	382.49±229.23	382.79 (41.19-873.41)	

\*p<0,05

Hastaların serum kalprotektin düzeyleri ile deri fototipleri ve hastalık tipi arasında bir fark yoktu. Hastaların serum kalprotektin düzeylerinin deri fototiplerine ve hastalık tipine göre dağılımı Tablo 4.15'te verilmiştir.

**Tablo 4.15.** Hastaların Serum Kalprotektin Düzeylerinin Deri Fototiplerine ve Hastalık Tipine Göre Dağılımı

Hastalık tipi	Ortalama±SD	Ortanca (min.-maks.)	p
Jeneralize	423.42±213.60	462.15 (55.81-873.41)	0.653
Fokal	356.54±243.51	359.45 (41.19-738.91)	
Akrofasiyal	476.46±146.46	476.46 (372.89-580.02)	
<b>Deri Fototipi</b>			
2	336.8±192.02	295.21 (114.43-588.67)	0.671
3	405.6±209.41	434.0 (41.19-738.91)	
4	437.24±242.01	470.79 (97.22-873.41)	
6	540.86	540.86 (540.86-540.86)	

\*p<0,05

Çalışma grubundaki 17 (%38.6) hastanın son 6 ayda topikal/sistemik bir tedavi almış olduğu, 27 (%61.4) hastanın son 6 ayda topikal/sistemik bir tedavi almadığı saptandı. Son 6 ayda tedavi alan bireylerde serum kalprotektin seviyesi anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta bireylerin serum kalprotektin düzeylerinin son 6 ayda tedavi alma durumlarına göre dağılımı Tablo 4.16'da verilmiştir.

**Tablo 4.16.** Hasta Bireylerin Serum Kalprotektin Düzeylerinin Son 6 Ayda Tedavi Alma Durumlarına Göre Dağılımı

Son 6 ayda tedavi alma durumu	Ortalama±SD	Ortanca (min.-maks.)	p
Hayır	341.66±184.70	372.89 (476.46-580.02)	0.013*
Evet	516.24±226.94	530.53 (97.22-873.41)	

\*p<0,05

Hastalarda serum kalprotektin düzeyi ile VASI, VIDA skorları, hastalık süresi, yaş, hastalık başlangıç yaşı ile arasında korelasyon ilişkisi saptanmadı. Hastalarda serum kalprotektin düzeyi ile VASI, VIDA skorları, hastalık süresi, yaş, hastalık başlangıç yaşı ile arasındaki korelasyon ilişkisi Tablo 4.17’de verilmiştir.

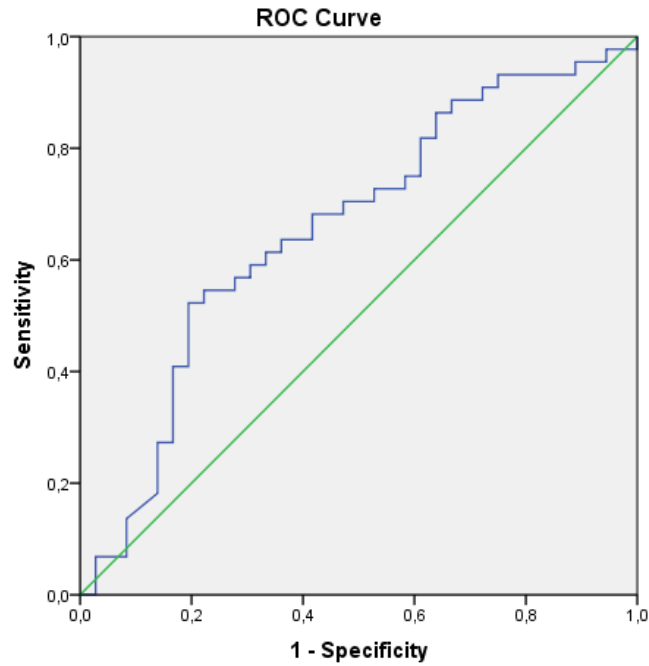
**Tablo 4.17.** Hastalarda Serum Kalprotektin Düzeyi ile Yaş, Hastalık Başlangıç Yaşı, Hastalık Süresi, VASI, VIDA Skorları Arasındaki Korelasyon İlişkisi

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	0.065	0.677
<b>Başlangıç yaşı</b>	0.117	0.448
<b>Hastalık süresi</b>	-0.234	0.127
<b>VASI</b>	0.004	0.977
<b>VIDA</b>	-0.161	0.298

\***p<0,05**

r= korelasyon katsayısı, VASI: Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (Vitiligo Area Scoring Index), Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (Vitiligo Area Scoring Index)

Serum kalprotektin değerlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımı kullanılarak bu değerler içerisinde bir kestirim değeri hesaplamak için ROC analizi yapılmıştır. Bu analizde sensitivite, spesifite ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanmış olup test istatistiği anlamlı çıkmıştır ( $p<0.001$ ). Bunun üzerine Youden indeksi yöntemi ile kestirim değeri 445,64 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Çalışmadaki hasta ve kontrol grubuna göre serum kalprotektin düzeyine ilişkin kestirim değerinin belirlendiği ROC analiz grafiği Grafik 4.1’de verilmiş olup ilgili analize ait istatistikî sonuçları Tablo 4.18’de verilmiştir.



**Grafik 4.1.** Çalışmadaki Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Serum Kalprotektin Düzeyine İlişkin Kestirim Değerinin Belirlendiği ROC Analiz Grafiği

**Tablo 4.18.** Çalışmadaki Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Serum Kalprotektin Düzeyine İlişkin Kestirim Değerinin Belirlendiği ROC Analizi İstatistikî Sonuçları

Değişken	EAA	Standart hata	p	%95 Güven Aralığı		Cut-off
				Alt sınır	Üst sınır	
<b>Kalprotektin</b>	0.657	0.062	0.000	0.535	0.780	445.64

\*p<0,05

## 5. TARTIŞMA

Vitiligo, melanosit kaybı sonucu deri ve mukozalarda beyaz maküllerle karakterize, etyolojisinin net olmadığı, kazanılmış bir pigmentasyon hastalığıdır. Kadın ve erkeklerde benzer oranlarda görülmekte olup çalışmalarda kadın baskınlığı dikkati çekmektedir. Bunun nedeni ile ilgili kadınlardaki kozmetik kaygı ve sosyal etkilenmenin daha fazla olmasından dolayı hastaneye başvurunun kadınlarda daha sık olacağı yönünde fikirler bulunmaktadır (1, 2). Bizim çalışmamızda ise 13 kadın, 31 erkek hasta ile erkek baskınlığı mevcuttu. Kadınlarda otoimmün hastalıkların daha sık görülmesi ve bizim çalışmamızda otoimmün hastalık varlığının dışlama kriteri olması, erkek hastaların daha fazla olmasına neden olmuş olabilir.

Vitiligo başlangıç yaşı 20-30 yaş arasında değişmekte olup çocuk ve yaşlılarda da görülebilmektedir (2, 5). Hastaların %7,7-50 kadarında ailede en az bir kişide vitiligo bulunmaktadır (1). Çalışmamızda başlangıç yaşı ortalama  $32.39 \pm 13.64$  olarak saptanmıştır. 18 yaş altı hastaları dahil etmediğimizden yaş ortalaması literatüre göre daha yüksek çıkmıştır. %31.8 hastada ise literatürle uyumlu olarak ailede en az bir kişide vitiligo mevcuttu.

Vitiligonun tüm dünyadaki prevalansı %0.06-%2.28 arasında değişmekte olup her tür etnik grubu ve deri fototipini etkilemektedir. Non-segmental (akrofasiyal, mukozal, jeneralize, üniversal, fokal, mikst ve nadir varyantlar) ve segmental olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. SV daha nadir görülmekle birlikte vitiligo vakalarının %5-16'sını oluşturmaktadır. NSV'de jeneralize ve akrofasiyal tipler daha sık görülmektedir (2). Topal ve ark.'larının çalışmasında fokal ve akrofasiyal tip (50), diğer bir çalışmada jeneralize ve akrofasiyal tip daha sık bulunmuştur (51). Bizim çalışmamızda ise tüm hastalar non-segmental tipte olup bu grupta da en çok jeneralize tip (%70.5) ikinci sırada fokal tip (%25) bulunmakta idi.

Topal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık yüz (%72) ve üst-alt ekstremiteler (%69-64) tutulumun olduğu (50), Dave ve ark. çalışmasında ise tutulum alanları olarak ekstremiteler %77.9, mukozalar %59.3, yüz %24.1 oranında

bulunmuştur (51). Bizim çalışmamızda ise en sık yüz (%61.4), genital bölge (%52.3) ve el (%47.7) tutulumu saptanmıştır.

Lökotrişi, tedaviye yanıtın kötü olacağını gösteren belirteçlerden biridir ve segmental vitiligoda daha sık görülmektedir (2, 52). Van Geel ve ark.'larının bir meta-analizinde lökotrişi hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmamıştır (52). Handa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %11.5'inde lökotrişi görülürken (53), 101 non-segmental vitiligo hastası ile yapılan Mogawer ve ark.'larının çalışmasında %46.5 hastada lökotrişi görülmüş ve ayrıca VIDA, VASI değerleriyle bir ilişki saptanmamıştır (54). Çalışmamızda ise %50 hastada lökotrişi bulunurken hastalarımızın %34.1'i aktif dönemde (VIDA 3 ve 4) idi. Lökotrişi, literatürle uyumlu olarak hem hastalık aktivasyonunu göstermemiş hem de VIDA ve VASI ile arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Hastalık başlangıç yaşının vitiligodaki önemini araştıran bir çalışmada VASI skoru ile hastalığın çocukluk ve yetişkin dönemde başlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (55). Çalışmamızda hastalığın başlangıç yaşı ile VASI skoru arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon ilişkisi olduğunu saptadık ( $p=0.05$ ,  $r=-0.414$ ). Hastalık süresi ile VASI skoru arasında ise pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon ilişkisi vardı ( $p<0.05$ ,  $r=0.496$ ). Hastalık süresi ne kadar uzunsa VASI skorunda anlamlı bir şekilde artış mevcuttu.

VIDA ile hasta yaşı arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon ilişkisi saptandı ( $p<0.05$ ,  $r=-0.300$ ) Hastanın yaşı arttıkça VIDA skoru azalıyordu. Bu durum, hastalığın genç yaşlarda daha aktif olabileceği yönünde yorumlanabilir. Bunun dışında VIDA ile hastalık başlangıç yaşı ve süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Kalprotektin, S100A8 ve S100A9 genlerinden eksprese edilen proteinlerin heterodimerik birleşmesi ile oluşan bir proteindir. Hücre içinde kalsiyum homeostazını sağlamanın yanında, hücreden salındığında DAMP ya da alarmin olarak işlev görüp inflamatuvar yanıtı teşvik etme görevleri vardır. Kronik inflamatuvar hastalıklarda, sitokin reseptör düzenlenmesindeki etkisi ve reaktif oksijen radikallerinin üretiminde rol oynamasıyla ön plana çıkmıştır. Kalprotektinin solubl

formu plazma, vücut sıvıları, feçeste tespit edilebilmektedir (6, 7, 40). Serum kalprotektin (S100A8/S100A9 protein) birçok hastalıkta araştırılmıştır. Jarlborg ve ark.'larının romatoid artrit, aksiyel spondiloartrit ve psoriatik artritli hastalarda yaptığı bir çalışmada her üç hasta grubunda da kontrole göre serum kalprotektin değeri yüksek bulunmuştur (40). Guzel ve ark.'larının akut-kronik inflamatuvar hastalıkların, enfeksiyonların, psoriatik artrit, kanserin, travma öyküsünün, gebeliğin dışlandığı psöriazis vulgaris hastalarıyla yaptıkları çalışmada, serum kalprotektin düzeyinin kontrol grubundan yüksek ve hastalık şiddetiyle arttığı bulunmuştur. Patogenezinin hala tam anlaşılamadığı, lenfositlerin yanı sıra dentritik hücrelerin, nötrofil ve keratinositlerin de patogenezde sorumlu tutulduğu psöriaziste, bu hücrelerden salınan veya bu hücrelerde bulunan kalprotektinin patogenezde rolü olabileceği belirtilmiştir (45). 30 liken planus hastasında yapılan bir çalışmada ise serum kalprotektin düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve liken planuslu hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, ayrıca hastalık şiddeti ile de arttığı gözlenmiştir (46).

İnflamatuvar hastalıkların dışında otoimmün hastalıkların patogenezinde de rol oynayabileceğinden otoimmün hastalıklarda da araştırma konusu olmuştur. Akkiz epidermolizis bülloza ve bülöz pemfigoid gibi iki otoimmün bülöz hastalıkta MRP 8/14 (kalprotektin) proteini serumda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada fareler üzerine deneysel bir çalışma da yapılmış ve iki otoimmün bülöz hastalığın efektör fazında kalprotektinin bir rolünün olmadığı ancak başlangıç aşamasında rolü olabileceği ifade edilmiştir (56). Loser ve arkadaşlarının bir kutanöz lupus eritematozus modelinde oto-reaktif CD8+ T hücrelerinin gelişiminde MRP 8/14'ün çok önemli bir rolü olduğu sonucuna vardığı (57), Petersen ve arkadaşlarının ise kalprotektinin deneysel alerjik kontakt dermatitte dendritik hücrelerin olgunlaşması üzerindeki etkisini tanımladıkları (58) görülmüştür. Bir otoimmün hastalık olan miyastenia gravis hastalarında kalprotektinin oto-reaktif CD8+ T hücrelerini indüklemesinden yola çıkarak serum kalprotektin araştırılmış ve miyastenia gravis hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (59).

Vitiligo, patogenezinin hala tam anlaşılamadığı, birçok hipotezin öne sürüldüğü ve bu yüzden tedavide yeterli başarının elde edilemediği bir pigmentasyon

hastalığı olup bu hipotezler arasında oksidatif stres, genetik ve otoimmünite ön plana çıkmaktadır. Vitiligoda otoimmünite ve oksidatif stres mekanizmalarında görevleri olan kalprotektin ile ilgili daha önce yapılmış başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda vitiligo hastalarında serum kalprotektin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. DAMP görevi olan ve vitiligoda sitotoksiteden sorumlu olduğu düşünülen S100B proteini araştırılan bir çalışmada da serum S100B proteini vitiligo hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ve hastalık aktivitesiyle, VASI-VIDA skorlarıyla bir ilişki saptanmadı (60). Bizim çalışmamızda da kalprotektinin VASI, VIDA ile arasında bir korelasyon saptanmadı. Bunun sebebi yeterli düzeyde hasta bulunmaması olabilir.

Serum kalprotektin düzeyi ile aile öyküsü, lökotrişi varlığı, vücut kitle indeksi, deri fototipi, hastalık tipi, yaş, başlangıç yaşı, hastalık süresi arasında bir korelasyon saptanmadı.

Son 6 ayda herhangi bir tedavi almış olanlarda serum kalprotektin düzeyi daha yüksek saptandı ( $p=0,013$ ). Vitiligo kronik ve genellikle yaşam boyu devam eden bir hastalık olduğundan hastalık süresi uzadıkça hastalar tedaviyi bırakma eğiliminde olmaktadır. Son 6 ayda tedavi alan hastalar aslında hastalığının erken döneminde ya da tedavi almasını gerektirecek kadar aktivasyonu olan hastalar olduğundan kalprotektin düzeyinin yüksek saptanması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında nispeten küçük örneklem boyutu olması, ELISA gibi tek tür araştırma yapmamız ve vitiligo alt gruplarında az sayıda hasta olması sayılabilir.

Bizim sonuçlarımız ve literatürde bulunan kalprotektin çalışmaları, kalprotektinin vitiligo patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmekle birlikte daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza 44 vitiligo hastası ve bu hastalarla sosyodemografik özellikler açısından benzer 36 sağlıklı gönüllü dahil edildi.
- Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılımı ve yaş açısından benzer olup; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Hastalığın tipi incelendiğinde ise 31 (%70.5)'inin jeneralize tip, 11 (%25.0)'inin fokal tip ve 2 (%4.5) hastanın ise akrofasiyal tip hastalığı olduğu saptanmıştır. Deri fototipi 2 olan 8 hasta (%18.2), fototip 3 olan 17 (%38.6), fototip 4 olan 18 (%40.9), 6 olan 1 hasta (%2.3) hasta bulunmakta idi.
- Hasta grubundakilerin VASI değerleri 0.0-32.0 arasında değişmekte olup ortalama $\pm$ SD 3.04 $\pm$ 5.66; ortanca değeri ise 1.0' idi.
- Hasta grubundakilerin VIDA değerleri -1.0-4.0 arasında değişmekte olup ortalama $\pm$ SD 1.59 $\pm$ 1.70; ortanca değeri ise 1.0' idi.
- Hasta ve kontrol grubu serum kalprotektin düzeyleri açısından değerlendirildi. Hasta grubunda serum kalprotektin düzeyi 41.19-873.41 pg/ml arasında değişmekte olup ortalama 409.11 $\pm$ 217.22 pg/ml, ortanca 454.08 pg/ml idi. Kontrol grubunda ise serum kalprotektin 44.88-1044.43 pg/ml arasında değişmekte olup ortalama 301.30 $\pm$ 229.89 pg/ml, ortanca 223.17 pg/ml idi. Serum kalprotektin düzeyi hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek saptandı ( $p=0.016$ ).
- Hastaların serum kalprotektin düzeyleri ile deri fototipleri ve hastalık tipi arasında bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).
- Hastalarda serum kalprotektin düzeyi ile VASI, VIDA skorları, hastalık süresi, yaş, hastalık başlangıç yaşı ile arasında korelasyon ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- Son 6 ayda herhangi bir tedavi almış olanlarda serum kalprotektin düzeyi daha yüksek saptandı ( $p=0,013$ ). Vitiligo kronik ve genellikle yaşam boyu

devam eden bir hastalık olduğundan hastalık süresi uzadıkça hastalar tedaviyi bırakma eğiliminde olmaktadır. Son 6 ayda tedavi alan hastalar aslında hastalığının erken döneminde ya da tedavi almasını gerektirecek kadar aktivasyonu olan hastalar olduğundan kalprotektin düzeyinin yüksek saptanması beklenen bir sonuçtur.

- Çalışmaya dahil edilen vitiligo hasta sayısının artırılması ile daha geniş çaplı çalışmaların yapılması, vitiligoda kalprotektinin etyopatogenezdeki rolünün daha net anlaşılmasına katkı sağlayabilir.



## 7. KAYNAKLAR

1. 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. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):473-91.
2. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-92.
3. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74-84.
4. Hilde Lapeere BB, Sofie De Schepper, Evelien Verhaeghe, Mireille Van Gele, Katia Ongenaë, Nanja Van Geel, Jo Lambert, & Lieve Brochez. Hypomelanoses and Hypermelanoses. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8 ed 2012. p. 804-26.
5. Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, Sakiyama PH, Dellatorre G, Miot HA. Update on the pathogenesis of vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2022;97(4):478-90.
6. Stríz I, Trebichavský I. Calprotectin - a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res*. 2004;53(3):245-53.
7. Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*. 2021;70(10):1978-88.
8. Ortonne TPaJ-P. Vitiligo and Other Disorders of Hypopigmentation. In: Jean L. Bolognia JVS, Lorenzo Cerroni, editor. *Dermatology*. 4 ed 2018. p. 1087-114.
9. Önder A, Çınar A, Gürsoy A. Herbal Remedies for Vitiligo Treatment and New Approaches. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacy Sciences*. 2018;7.
10. Yvon Gauthier LB. Historical Aspects of Vitiligo. In: Mauro Picardo AT, editor. *Vitiligo*. 2 ed. p. 3-10.
11. Nordlund JJ. The Medical Treatment of Vitiligo: An Historical Review. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):107-16.
12. Liu B, Xie Y, Wu Z. Identification of Candidate Genes and Pathways in Nonsegmental Vitiligo Using Integrated Bioinformatics Methods. *Dermatology*. 2021;237(3):464-72.
13. Rashighi M, Harris JE. Vitiligo Pathogenesis and Emerging Treatments. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):257-65.
14. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):1-13.
15. Mohammed GF, Goma AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases*. 2015;3(3):221-30.
16. Bertolani M, Rodighiero E, de Felici Del Giudice MB, Lotti T, Feliciani C, Satolli F. Vitiligo: What's old, what's new. *Dermatol Reports*. 2021;13(2):9142.

17. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(3):E1-13.
18. 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. *Arch Dermatol.* 2012;148(4):497-502.
19. Kakourou T. Vitiligo in children. *World J Pediatr.* 2009;5(4):265-8.
20. Komen L, da Graça V, Wolkerstorfer A, de Rie MA, Terwee CB, van der Veen JP. Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment: reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo. *Br J Dermatol.* 2015;172(2):437-43.
21. 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. *Arch Dermatol.* 2004;140(6):677-83.
22. Alghamdi KM, Kumar A, Taïeb A, Ezzedine K. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(12):1463-71.
23. Julien Seneschal KB. A Score with a VESted Interest in Vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology.* 2016;136(5):902-4.
24. Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Köbner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol.* 1999;135(4):407-13.
25. Chaweekulrat P, Silpa-Archa N, Apinuntham C, Chaiyabutr C, Wongpraparut C. Reliability, Validity and Feasibility of the Vitiligo Extent Score (VES) and Self-Assessment Vitiligo Extent Score (SA-VES) Among Vitiligo Patients: A Cross-Cultural Validation. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:949-57.
26. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):493-514.
27. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taïeb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):52-67.
28. Kubelis-López DE, Zapata-Salazar NA, Said-Fernández SL, Sánchez-Domínguez CN, Salinas-Santander MA, Martínez-Rodríguez HG, et al. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(2):797.
29. Tsuji T, Hamada T. Topically administered fluorouracil in vitiligo. *Arch Dermatol.* 1983;119(9):722-7.
30. Kanokrunge S, Pruettivorawongse D, Rajatanavin N. Clinical outcomes of topical bimatoprost for nonsegmental facial vitiligo: A preliminary study. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(3):812-8.
31. Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol.* 1999;38(7):546-50.
32. Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(4):259-68.

33. Radakovic-Fijan S, Fürnsinn-Friedl AM, Hönigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(5):814-7.
34. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol*. 2000;39(8):624-7.
35. Scheinberg M, Ferreira SB, Santos D. Tofacitinib-induced remission simultaneously in arthritis and vitiligo. *Eur J Rheumatol*. 2021;8(1):55-6.
36. Madarkar M AB, Manjula R. Comparative study of safety and efficacy of oral betamethasone pulse therapy and azathioprine in vitiligo. *Clin Dermatol Rev*. 2019;3:121-5.
37. Taneja A, Kumari A, Vyas K, Khare AK, Gupta LK, Mittal AK. Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: An open-label, single-arm interventional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019;85(5):528-31.
38. Bishnoi A, Vinay K, Kumaran MS, Parsad D. Oral mycophenolate mofetil as a stabilizing treatment for progressive non-segmental vitiligo: results from a prospective, randomized, investigator-blinded pilot study. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(5):357-65.
39. Zubair R, Hamzavi IH. Phototherapy for Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2020;38(1):55-62.
40. Jarlborg M, Courvoisier DS, Lamacchia C, Martinez Prat L, Mahler M, Bentow C, et al. Serum calprotectin: a promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):105.
41. Heizmann CW. S100 proteins: Diagnostic and prognostic biomarkers in laboratory medicine. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019;1866(7):1197-206.
42. Wagner NB, Weide B, Gries M, Reith M, Tarnanidis K, Schuermans V, et al. Tumor microenvironment-derived S100A8/A9 is a novel prognostic biomarker for advanced melanoma patients and during immunotherapy with anti-PD-1 antibodies. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):343.
43. Silvin A, Chapuis N, Dunsmore G, Goubet AG, Dubuisson A, Derosa L, et al. Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19. *Cell*. 2020;182(6):1401-18.e18.
44. Mellett L, Khader SA. S100A8/A9 in COVID-19 pathogenesis: Impact on clinical outcomes. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;63:90-7.
45. Savas Guzel GE, Mustafa Kulac, Eda Celik Guzel, Volkan Kucukyalcin, Sule Kaya, Ali Riza Kiziler. Chemerin and calprotectin levels correlate with disease activity and inflammation markers in psoriasis vulgaris. *Dermatologica Sinica*. 2015;33(1):1-4.
46. Khattab FM, Ghonaim R, Samir MA. Estimation of neutrophil activation marker in lichen planus patients. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(4):1625-8.
47. Fouda I, Obaid ZM, Hegazy SF, Samir Abd Al-Samie H, Nofal A. Calprotectin in acne vulgaris: A possible contributory role. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(2):621-5.
48. Farag AGA, Helal SG, Labib AZ, Bazid HAS. Study of calprotectin gene polymorphism and serum level in acne vulgaris patients. *Int J Dermatol*. 2022;61(10):1262-9.
49. Panpruk R, Puangsricharern V, Klaewsongkram J, Rerknimitr P, Kittipibul T, Chongpison Y, et al. Clinical parameters and biological markers associated with acute severe ocular

- complications in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):20275.
50. Oguz Topal I, Duman H, Gungor S, Kocaturk E, Kuteyla Can P. Evaluation of the Clinical and Sociodemographic Features of Turkish Patients with Vitiligo. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016;24(2):124-9.
  51. Dave S, Thappa DM, Dsouza M. Clinical predictors of outcome in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002;68(6):323-5.
  52. Van Geel N, Grine L, De Wispelaere P, Mertens D, Prinsen CAC, Speeckaert R. Clinical visible signs of disease activity in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(9):1667-75.
  53. Handa S, Kaur I. Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol.* 1999;26(10):653-7.
  54. Mogawer RM, Elmasry MF, Mostafa WZ. New insights into leukotrichia in nonsegmental vitiligo: A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85(4):374-9.
  55. Solak B, Dikicier BS, Cosansu NC, Erdem T. Effects of age of onset on disease characteristics in non-segmental vitiligo. *Int J Dermatol.* 2017;56(3):341-5.
  56. Akbarzadeh R, Yu X, Vogl T, Ludwig RJ, Schmidt E, Zillikens D, et al. Myeloid-related proteins-8 and -14 are expressed but dispensable in the pathogenesis of experimental epidermolysis bullosa acquisita and bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2016;81(3):165-72.
  57. Loser K, Vogl T, Voskort M, Lueken A, Kupas V, Nacken W, et al. The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8<sup>+</sup> T cells. *Nat Med.* 2010;16(6):713-7.
  58. Petersen B, Wolf M, Austermann J, van Lent P, Foell D, Ahlmann M, et al. The alarmin Mrp8/14 as regulator of the adaptive immune response during allergic contact dermatitis. *Embo j.* 2013;32(1):100-11.
  59. Stascheit F, Hotter B, Hoffmann S, Kohler S, Lehnerer S, Sputtek A, et al. Calprotectin as potential novel biomarker in myasthenia gravis. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100111.
  60. Badran AY, Gomaa AS, El-Mahdy RI, El Zohne RA, Kamal DT, Abou-Taleb DAE. Serum level of S100B in vitiligo patients: Is it a marker of disease activity? *Australas J Dermatol.* 2021;62(1):e67-e72.

## 8. EKLER

### Ek-1 Aydınlatılmış Onam Ve Gönüllü Bilgilendirme Formu

#### *(Hekimin Açıklaması)*

Vitiligo hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Vitiligo hastalarında serum kalprotektin seviyesinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ve hastalık ile ilişkisi” dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, tıbbi literatüre katkı sağlamaktır. Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H Dermatoloji Kliniğinin gerçekleştirileceği bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Selda Pelin KARTAL veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda kalprotektin gibi maddelerin miktarı ölçülecektir.

#### ***Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:***

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.
- 3-) Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

#### *(Katılımcının/Hastanın Beyanı)*

Sayın Dr. Selda Pelin KARTAL ve Dr. Tuğba ATAK tarafından Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H Dermatoloji Kliniği'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Selda Pelin KARTAL ve Dr. Tuğba ATAK'ı (iş) veya (cep) no'lu telefonlardan ve Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H Dermatoloji Kliniği adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres

Tel.

İmza

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres

Tel.

İmza

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

## Ek-2 Hasta Veri Formu

Tarih ve Saat:

Meslek / Eğitim		Kilo	
Yaş / Cinsiyet		Boy	
Yaşadığı şehir		Bel çevresi	

Hastalığın başlangıç yaşı:

Hastalığın süresi:

Aile öyküsü:

- var  
 yok

Sigara alışkanlığı:

- var  
 yok

Alkol kullanımı:

- var  
yok

Deri fototipi:

- 1  
 2  
 3  
 4  
 5  
 6

Klinik tipi:

- Segmental  
 Fokal  
  
 Acrofacial  
 Generalize  
 Universal  
 Mikst

Lökotrişi:

- var  
 yok

Kullandığı tedaviler:

- Tedavi almıyor

- Topikal  
 Kortikosteroid  
 Kalsinörin inhibitörü  
 Vitamin D analogları  
 Güneş koruyucular  
 Kozmetik kamuflej

- Fototerapi  
 Db-UVB  
 PUVA

Diğer

.....

Otolog greft/cerrahi

- Sistemik  
 Oral antioksidanlar / vitamin  
 Sistemik kortikosteroidler  
 İmmüsupresifler  
Metotreksat  
Siklosporin  
Mikofenolat mofetil  
 Jak inhibitörleri

## VASI (Vitiligo Area Scoring Index)

\*Hamzavi I et al. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the vitiligo area scoring index. Arch Dermatol. 2004;140:677-683.

VASI= Σ tüm vücut alanları(el ünitesi) x (rezidüel pigmentasyon)

“El ünitesi” : Toplam vücut yüzey alanının %1’i

“Rezidüel pigmentasyon” :

%100=tam depigmentasyon
%90=pigment noktaları var
%75=depigmente alan pigmente alandan fazla
%50=pigmente alan depigmente alanlara eşit
%25=pigmente alan depigmente alandan fazla
%10=sadece depigmentasyon noktaları

	El ünitesi		Rezidüel pigmentasyon		
Eller		X		=	
Üst ekstremitte (aksilla dahil)		X		=	
Gövde		X		=	
Alt ekstremitte (kasık ve kalça dahil)		X		=	
Ayaklar		X		=	

Toplam=

## VIDA (Vitiligo Disease Activity Score)

\*Njoo MD et al. Association of the Köbner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. Arch Dermatol 1999;135:407-13.

- +4= son 6 haftadır aktif
- +3= son 3 aydır aktif
- +2= son 6 aydır aktif
- +1= son 1 yıldır aktif
- 0= son 1 yıldır stabil
- 1= son 1 yıldır stabil ve spontan repigmentasyon var

## Ek-3 Etik Kurul Kararı



T.C. Sağlık Bakanlığı  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Dışkapı Yıldırım Beyazıt  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi



### KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ:10.01.2022  
KARAR NO : 128/12

Hastanemiz Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğinde Prof.Dr. Selda Pelin KARTAL sorumluluğunda yapılması planlanan Dr. Tuğba ATAK' a ait "Viteligo Hastalarında Serum Kalprotektin Seviyesinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması ve Hastalık İle İlişkisi" konulu tez çalışması amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına, bütçenin Hastanemiz Bilimsel Araştırma Proje Destekleme (BAP) komisyonu tarafından karşılanması şartı ile toplantıya katılan Etik Kurul ye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Glezer SAYLAM  
Başkan

## Ek-4 Bilimsel Çalışmaları Destekleme Kurulu Kararı



T.C. Sağlık Bakanlığı  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Dışkapı Yıldırım Beyazıt  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi



### BİLİMSEL ÇALIŞMALARI DESTEKLEME KURULU BAŞKANLIĞI

KARAR NO: 83/07  
KARAR TARİHİ:10.02.2022

Hastanemiz Deri ve Zührevi Kliniğinde Prof.Dr. Selda Pelin KARTAL sorumluluğunda yapılması planlanan Dr. Tuğba ATAK' a ait "Viteligo Hastalarında Serum Kalprotektin Seviyesinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması ve Hastalık İle İlişkisi" konulu tez çalışması incelenmiş olup maddi olarak yapılması ve desteklenmesi oy birliğiyle uygun görülmüştür.

Başkan

I

I

I

U

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### 1. Bireysel Bilgiler

**Adı Soyadı** : Tuğba ATAK

**Doğum Tarihi ve Yeri** :

**Medeni Durumu** :

**Adres** : Ankara Etlik Şehir Hastanesi

Varlık Mahallesi, Halil Sezai Erkut

Caddesi Yenimahalle / ANKARA

**Telefon** :

**E-posta** :

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** :

**Yabancı Diller** : İngilizce

### 2. Eğitimi

T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Etlik Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği Uzmanlık Eğitimi (Ekim 2022-halen)

### 3. Mesleki Deneyimi

T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Etlik Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği Asistan Hekim (Ekim 2022-halen)

#### 4. Bilimsel Yayınlar

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

1. **Tuğba Atak**, Oğuz Kaan Yılmaz, Filiz Canpolat, Selda Pelin Kartal, Ünsal Han. Selülit İle Karışan Bir Nikolau Sendromu. XXX. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 19-23 Ekim 2022, Kıbrıs.
2. **Tuğba Atak**, Muharrem Çağatay Sürav, Oğuzhan Çamcı, Selda Pelin Kartal, Ünsal Han. Geç Başlangıçlı Akrokeratozis Verrusiformis Olgusu. Ankyra Dermatoloji Sempozyumu, 24-27 Kasım 2022, Antalya.
3. **Tuğba Atak**, Selda Pelin Kartal. PASH Sendromlu Bir Olgu. Ankyra Dermatoloji Sempozyumu, 24-27 Kasım 2022, Antalya.