

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**VİTİLİGO HASTALARINDA ANKSİYETE
VE DEPRESYON DÜZEYİNİN
İNCELENMESİ VE NÖROPEPTİD Y VE
BEYİN DERİVE NÖROTROFİK FAKTÖR
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Melike GÜVEN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Merve Hatun ERKAYMAN

ERZURUM-2024



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Melike GÜVEN	Sınav tarihi: 07 / 10 / 2024
Anabilim Dalı : Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Dr. Öğr. Üyesi Merve Hatun ERKAYMAN	
Tezin Konusu ve Başlığı: Vitiligo Hastalarında Anksiyete ve Depresyon Düzeyinin İncelenmesi ve Nöropeptid Y ile Beyin Derive Nörotrofik Faktör ile İlişkisi Belirlenme Tarihi : 10.04.2022	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☐ Klinik Çalışmalar () Prospektif () Retrospektif ☒ Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları () Invitro (Cansız) Çalışmaları () Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak; ☒ Kabulüne 1. Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine) 2. Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine) ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Mehmet MELİKOĞLU	Deri ve Zührevi Hastalıklar	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Zeynep UTLU	Deri ve Zührevi Hastalıklar	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA	Deri ve Zührevi Hastalıklar	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Melike Güven'in 'Viteligo Hastalarında Anksiyete Ve Depresyon Düzeyinin İncelenmesi Ve Nöropeptid Y Ve Beyin Derive Nörotrofik Faktör İle İlişkisi' adlı çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 30.03.2023 tarih, 2 nolu toplantı ve 77 nolu kararı ile tez çalışması olarak uygun görülmüş olup onaylanmıştır.



İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Vitiligo	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyopatogenez	3
2.1.5. Klinik Bulgular	7
2.1.6. Vitiligo Klinik Sınıflaması	9
2.1.7. İlişkili Hastalıklar	11
2.1.8. Vitiligoda Psikonöroimmunokutanöz Sistem	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Etik Kurul	23
3.2. Finansal Destek	23
3.3. Çalışma Tasarımı ve Olgu Seçimi	23
3.3.1. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri	23
3.3.1.1. Vitiligo Grubunda Çalışmaya Alınma Kriterleri	23
3.3.1.2. Kontrol Grubunda Çalışmaya Alınma Kriterleri	24
3.3.1.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	24
3.4. Çalışmanın Yöntemi	24
3.4.1. Örneklerin Alınması	24
3.4.2. Analitlerin Tayin Yöntemi	24
3.4.3. Kullanılan Araç ve Gereçler	25
3.4.3.1. Vitiligo Şiddet ve Aktivitesinin değerlendirilmesi	25
3.4.3.2. Katılımcılarda Depresyon, Anksiyete ve Duygu Düzenleme Güçlüğü'nün Değerlendirilmesi.....	26

3.5 İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
4.1. Çalışma Popülasyonunun Özellikleri	29
4.2. Çalışmaya Alınan Vitiligo Hastalarının Klinik Özellikleri ve Hastalık Şiddeti	30
4.3. Uygulanan Ölçeklere Ait Puanlar ve Gruplar Arası Karşılaştırma	31
4.4. Vitiligo Hastalarında Serum NPY ve BDNF Düzeyleri	32
4.5. Cinsiyete Göre Hasta Grubunun Beck Anksiyete, Beck Depresyon, DDGÖ ve Serum NPY ve BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması	33
4.6. Tüm Katılımcılar ve Hastalarda Depresyon ve Anksiyete Şiddetinin Serum NPY ve Serum BDNF Düzeyleri ile Karşılaştırılması.....	34
4.7. Hastalık Yaygınlığına Aktivitesine Göre Serum BDNF ve NPY Düzeylerinin Belirlenmesi	36
4.8. Vitiligo Grubunda DDGÖ Alt Ölçekleri, Serum BDNF ve Serum NPY Düzeyleri ile Hastalık Aktivitesi, Şiddeti, Tanı Yaşı, Hastalık Süresi, Depresyon ve Anksiyete Arasındaki Korelasyon	37
4.9. Vitiligo Hastalarında Özellikli Anatomik Bölge Tutulumu ile Beck Anksiyete, Beck Depresyon, DDGÖ ve Serum NPY ve BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması	39
4.10. ROC Analizleri	41
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR	54
8. EKLER	72

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Segmental ve Non-segmental Vitiligonun Klinik Özellikleri.....	9
Tablo 2.2. NPY Reseptörlerinin Özellikleri ve Bulunduğu Bölgeler.....	19
Tablo 2.3. Nöropeptid Y'nin (NPY) Depresyondaki Rolünü Öne Süren Klinik Çalışmaların Özeti.....	20
Tablo 3.1. VASI Skorunda Kullanılan Rezidüel Repigmentasyon Oranları.....	25
Tablo 3.2. Vitiligo Hastalık Aktivite Skoru (VIDA).....	26
Tablo 3.3. DDGÖ Cronbach Alpha Analizi.....	27
Tablo 4.1. Çalışma Popülasyonunun Sosyodemografik Özellikleri.....	29
Tablo 4.2. Vitiligo Hastalarının Hastalık Aktivitesi ve Klinik Özellikleri.....	30
Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının BECK-D, BECK-A, DDGÖ Skorlarının ve Serum NPY ve Serum BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.4. Vitiligo Grubunda Cinsiyete Göre Hastaların BECK-D, BECK-A, DDGÖ Skorlarının ve Serum NPY ve Serum BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.5. Tüm Gruplarda Depresyon ve Anksiyete Şiddetinin Serum NPY ve Serum BDNF Düzeyleri ile Karşılaştırılması	35
Tablo 4.6. Vitiligo Grubunda Depresyon ve Anksiyete Şiddetinin Serum NPY ve Serum BDNF Düzeyleri ile Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.7. Hastalık Aktivitesine Göre Serum NPY ve Serum BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 4.8. Vitiligo Grubunda DDGÖ, Serum BDNF ve NPY Değerlerinin Hastalık Aktivitesi, Şiddeti, Süresi ve Tanı Yaşı ile Korelasyonü.....	38
Tablo 4.9. Hasta Grubunda Yüz Tutulumu ile Beck Depresyon, Beck Anksiyete Durumları ve DDGÖ Toplam, Serum BDNF ve NPY Düzeyi Arasındaki İlişki.....	39
Tablo 4.10. Hasta Grubunda Genital Bölge Tutulumu ile Beck Depresyon, Beck Anksiyete Durumları ve DDGÖ Toplam, Serum BDNF ve NPY Düzeyi Arasındaki İlişki.....	40
Tablo 4.11. Hasta Grubunda Akral Bölge Tutulumu ile Beck Depresyon, Beck Anksiyete Durumları ve DDGÖ Toplam, Serum BDNF ve NPY Düzeyi Arasındaki İlişki.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Santral Stres Cevabı ve Deri Periferik Stres Cevabı.....	14
Şekil 3.1. VASI Skoru Hesaplamasında Kullanılan Rezidüel Depigmentasyon Oranlarının Klinik Görünümü.....	26
Şekil 4.1. Vitiligo Hastalarının VASI Skorlarının Dağılımı.....	31
Şekil 4.2. Hasta Grubunda VIDA Skoruna Göre Hastalık Aktivite Durumu ile Serum BDNF Düzeyi Arasındaki İlişki.....	36
Şekil 4.3. Hasta Grubunda VIDA Skoruna Göre Hastalık Aktivite Durumu ile Serum NPY Düzeyleri.....	37
Şekil 4.4. Serum NPY Düzeylerinin Vitiligo Hastalarını Belirlemedeki Etkinliğinin ROC Eğrisi ile Değerlendirilmesi.....	41
Şekil 4.5. Serum BDNF Düzeylerinin Vitiligo Hastalarını Belirlemedeki Etkinliğinin ROC Eğrisi ile Değerlendirilmesi.....	42
Şekil 4.6. Vitiligo Hastalarında Serum BDNF Düzeylerinin Depresyon Hastalarını Belirlemedeki Etkinliğinin ROC Eğrisi ile Değerlendirilmesi.....	42
Şekil 4.7. Vitiligo Hastalarında Serum NPY Düzeylerinin Depresyon Hastalarını Belirlemedeki Etkinliğinin ROC Eğrisi ile Değerlendirilmesi.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACh	:Asetilkolin
ACTH	:Adrenokortikotropik hormon
APECED	:Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal displazi
BDNF	:Beyin derive nörotrofik faktör
BECK-A	:Beck anksiyete ölçeği
BECK-D	:Beck depresyon ölçeği
BH4	:Tetrahidrobiyopterin
CMV	:Sitomegalovirüs
COMT	:Katekol-o metil transferaz
CRH	:Kortikotropin salgılatıcı hormon
DDGÖ	:Duygu düzenleme güçlükleri ölçeği
DM	:Diyabetes mellitus
EBV	:Epstein-barr virüs
ER	:Endoplazmik retikulum
GPX4	:Glutasyon peroksidaz-4
HIV	:İnsan immün yetmezlik virüsü
HPA	:Hipotalamus pitüiter adrenal
HVA	:Homovalinik asit
IFN-γ	:İnterferon-gama
MC1	:Melanokortin1
MDB	:Majör depresif bozukluk
MHC	:Büyük doku uyuşum kompleksi
MSH	:Melanosit uyarıcı hormon
NE	:Norepinefrin
NMDK	:Nonmelanoma deri kanseri
NGF	:Sinir büyüme faktörü
NPY	:Nöropeptid Y
NSV	:Non-segmental vitiligo
NT	:Nörotensin
PAG	:Periaküaduktal gri
POMC	:Proopiomelanokortin

ROT	:Reaktif oksijen türleri
SOD	:Süperoksit dismutaz
SV	:Segmental vitiligo
TNF-α	:Tümör nekrozis faktör
UV	:Ultraviyole
VASI	:Vitiligo alan şiddet indeksi
VIDA	:Vitiligo hastalık aktivitesi
VMA	:Vanilmandelik asit
VYA	:Vücut yüzey alanı



TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince, hem sosyal hem de akademik yönden her zaman desteğini gördüğüm, görüşleriyle araştırmalarımın derinlik katan ve çalışmalarımı her zaman teşvik eden tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Merve Hatun ERKAYMAN başta olmak üzere; bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan değerli hocalarım Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet MELİKOĞLU, Doç. Dr. Handan BİLEN, Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KARACA URAL, Doç. Dr. Zeynep UTLU ve tez sürecimde desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Hacer AKGÜL CEYHUN ile Doç. Dr. Esra LALOĞLU'na teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık sürecimi daha verimli, anlamlı ve keyifli hale getiren; yoğun mesailerin yanı sıra, oyunları da paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine, sekreterlerine ve personeline teşekkür ediyorum.

Her zaman desteği ve enerjisiyle yanımda olan canım arkadaşım Dr. Gülsüm KARAKAŞ'a, ayrıca teşekkür ederim.

Özellikle, hayatımın her anında bana koşulsuz destek veren, varlıklarıyla bana güç, huzur ve neşe katan, yorulduğumda sığındığım liman olan anneme, babama ve kardeşlerime sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Melike GÜVEN

ÖZET

Vitiligo Hastalarında Anksiyete ve Depresyon Düzeyinin İncelenmesi ve Nöropeptid Y ve Beyin Derive Nörotrofik Faktör ile İlişkisi

Giriş: Vitiligo, deri hücrelerinde melanin üretiminden sorumlu melanositlerin kaybına bağlı olarak ortaya çıkan kronik bir depigmentasyon hastalığıdır. Hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık, otoimmün süreçler ve nöral mekanizmalar gibi çeşitli etkenler rol oynamaktadır. Beyin ve deri arasındaki karmaşık nöroimmün etkileşimler göz önünde bulundurularak, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozuklukların vitiligo patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Amaç: Bu çalışmada, vitiligo ile depresyon ve anksiyete arasındaki ilişkinin serum nöropeptid Y ve beyin derive nörotrofik faktör üzerinden incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran 90 vitiligo hastası ve 90 kontrol dahil edildi. Vitiligo hastalarının hastalık aktivite ve şiddet skorları VASI ve VIDA skorları ile belirlendi. Tüm katılımcılara depresyon, anksiyete ve duygu düzenleme güçlüğüne yönelik Beck depresyon ölçeği, Beck anksiyete ölçeği ve duygu düzenleme güçlükleri ölçekleri uygulandı. Sabah aç karnına alınan venöz kan örneklerinde ELISA yöntemi ile serum nöropeptid Y ve beyin derive nörotrofik faktör düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Vitiligo hastalarında kontrol grubuna göre serum NPY düzeyi daha yüksek serum BDNF düzeyi daha düşüktü. Vitiligo hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum BDNF düzeyi daha düşüktü. Vitiligoda orta ve şiddetli depresyon ve anksiyete oranı kontrollere göre daha yüksekti. Vitiligo hastalarında depresyon ve anksiyete şiddeti arttıkça serum NPY düzeyinin yükseldiği serum BDNF'nin ise düştüğü görüldü.

Sonuç: Bu bulgular, vitiligo ile depresyon, anksiyete ve NPY arasında bir ilişki olduğunu kuvvetle düşündürmüştür. NPY'nin hem vitiligonun hem de depresyonun etiyopatogenezindeki rolünü ve vitiligo ile depresyon arasındaki nedensellik ilişkisini anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Vitiligo, depresyon, anksiyete, nöropeptid Y, beyin derive nörotrofik faktör

ABSTRACT

Investigation of Anxiety and Depression Levels in Vitiligo Patients and Relationship with Neuropeptide Y and Brain Derived Neurotrophic Factor

Introduction: Vitiligo is a chronic depigmentation disease caused by the loss of melanocytes responsible for melanin production in skin cells. Various factors, such as genetic predisposition, autoimmune processes, and neural mechanisms, play a role in the development of the disease. Considering the complex neuroimmune interactions between the brain and skin, psychiatric disorders such as depression and anxiety are thought to contribute to the pathogenesis of vitiligo.

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between vitiligo and depression and anxiety through serum neuropeptide Y and brain-derived neurotrophic factor.

Method: The study included 90 vitiligo patients and 90 controls admitted to the Atatürk University Research Hospital Dermatology and Venereology outpatient clinic. Disease activity and severity scores of vitiligo patients were determined by VASI and VIDA scores. Beck depression scale, Beck anxiety scale, and difficulties in emotion regulation scales for depression, anxiety, and difficulties in emotion regulation were administered to all participants. Serum neuropeptide Y and brain-derived neurotrophic factor levels were measured by ELISA in venous blood samples taken in the morning after eight hours of fasting.

Results: Serum NPY level was higher and serum BDNF level was lower in vitiligo patients compared to the control group. Serum BDNF level was lower in vitiligo patients compared to healthy controls. The rate of moderate and severe depression and anxiety in vitiligo was higher than in controls. As the severity of depression and anxiety increased in vitiligo patients, serum NPY levels increased and serum BDNF levels decreased.

Conclusion: These findings strongly suggest an association between vitiligo and depression, anxiety, and NPY. Further studies are needed to understand the role of NPY in the etiopathogenesis of both vitiligo and depression and the causal relationship between vitiligo and depression.

Keywords: vitiligo, depression, anxiety, neuropeptide Y, brain derived neurotrophic factor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo, melanositlerin seçici olarak yıkımından kaynaklanan, kazanılmış kronik bir depigmentasyon bozukluğudur (1). Dünya nüfusunun yaklaşık %0.5-2'sini etkiler ve her yaşta ortaya çıkabilir (2). Genetik faktörler, otoimmünite, oksidatif stres başta olmak üzere birçok faktörün rol oynadığı karmaşık bir patogenez vitiligodaki melanosit yıkımından sorumlu tutulmaktadır (3).

Vitiligonun depresyon, damgalanma, uyku bozuklukları gibi çeşitli psikiyatrik problemlerle ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur (4-6). Vitiligoda hastalık etkisi ve yükü nedeniyle eşlik eden psikiyatrik komorbiditelerin yanı sıra psikolojik stresin de hastalığı tetikleyebileceğine dair bazı veriler mevcut olup, vitiligo hastalarının hastalıklarının başlangıcını sıklıkla duygusal, moral bozucu ve stresli olaylara ve/veya fiziksel yaralanmaya (Koebner fenomeni) bağladıkları bilinmektedir (4). Psikolojik stresin; katekolamin, nöropeptid, kortizol ve sitokin seviyelerini değiştirerek vitiligonun başlangıcı, ilerlemesi, nüksü ve iyileşmesi ile bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (7). Ancak bu ilişki henüz bilimsel olarak kesin bir şekilde kanıtlanmamıştır.

Deri, vücudun en büyük organıdır ve her gün enfeksiyöz ve toksik ajanlar, alerjenler, ultraviyole ışık (UV) ve mekanik hasar gibi çevresel etkenlerin maruziyetine uğrar. Bu nedenle insan vücudu, karşılaşılan sayısız çevresel ve psikolojik stres faktörüne yanıt verebilecek doğuştan gelen ve uyum sağlayan özelliklerle donatılmıştır (7).

Melanositler nöral krest hücrelerinden derive olur, bu nedenle sinir sistemi ile embriyolojik olarak bağlantıları vardır. Melanin sentezi birçok nörotransmitter ve sitokinlerden etkilendiği için, vitiliginöz melanositler nöroendokrin değişikliklere duyarlıdır. Psiko-nöro-endokrin-immun-kutanöz sistem; psikolojik, nöral, endokrin, immun ve kutanöz süreçler arasındaki etkileşimlerin incelenmesidir. Bu sistemlerin birbirleri ile bağlılığı nöropeptitler, sitokinler, nörotransmitterler ve psikolojik stres gibi daha az tanımlanmış süreçler ile kurulur (8, 9). Psikolojik stres, depresyon ve anksiyete gibi durumların, aracı moleküller üzerinden hücrel ve hümorale bağışıklıkta durumunda değişiklikler yaparak atopik dermatit, psoriasis, vitiligo gibi hastalıkları alevlendirmesi de sistemler arası etkileşim açısından destekleyici niteliktedir (10).

Nöropeptid Y (NPY), besin alımı, enerji homeostazı, sirkadyen ritim gibi birden fazla fizyolojik fonksiyonlarda merkezi bir rol almakla birlikte, anksiyolitik özelliklere sahip stres tepkisinde anahtar bir bileşen olarak rol oynar. NPY'nin vitiligo hastalarının plazmasında sağlıklı gönüllülere kıyasla yükseldiği gösterilmiştir (11, 12). NPY'nin vitiligo patolojisinde oynadığı rol tam anlamıyla henüz ortaya çıkarılmamıştır ancak yapılan bir çalışmada NPY'nin melanosit yıkımını, hem melanositler hem de intraepidermal sinir uçları arasındaki doğrudan

temas yoluyla ve dolaylı olarak immun hücre aktivasyonu ve sitokin üretimini indükleyerek etkileyebileceği öne sürülmüştür (13).

Beyin derive nörotrofik faktör (BDNF), snaptik plastisite, öğrenme, hafıza ve ek olarak duygu durum ile ilgili davranışlarla ilişkilendirilmiştir (14). BDNF'nin majör depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk, Alzheimer hastalığı gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda olası bir biyobelirteç olduğu kanıtlanmış olup, düşük serum düzeyleri bu hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada psikiyatrik bozukluğu olmayan vitiligo hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla serum BDNF düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiş; buna göre, vitiligo hastalarının sağlıklı deneklere kıyasla çeşitli psikiyatrik bozukluklar geliştirmeye yatkın olabileceği öne sürülmüştür (15).

Bütün bu bulgular ele alındığında psikolojik stres ilişkili sempatik sistem ve nörohumoral aktivasyonun, vitiligo hastalarının serumunda gözlenen NPY yüksekliği ve BDNF düşüklüğünün kaynağı olabileceği düşünüldü. Bu bağlamda, NPY ve BDNF'nin vitiligo ve sinir sistemi bağlantısında olası bir biyobelirteç olabilecekleri hipotez edildi.

Bu nedenle biz de çalışmamızda vitiligoda depresyon ve anksiyetenin NPY ve BDNF ile ilişkisini araştırarak literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitiligo

2.1.1. Tanım

En sık karşılaşılan hipopigmente hastalık olan vitiligo, melanositlerin seçici kaybı ile karakterize kazanılmış bir hastalıktır.

2.1.2. Tarihçe

Vitiligo teriminin ilk olarak nerede bahsedildiği konusunda fikir ayrılığı mevcuttur. Bazı araştırmacılara göre ilk kez Celsus tarafından Latin tıp klasiği 'De Medicina'da (yaklaşık M.Ö.30) kullanıldığı, Fitzpatrick'e göre hastalığın beyaz lekelerinin benekli buzağıdaki beyaz lekelerle benzerliğinden dolayı terimin Latince 'buzağı' anlamına gelen "vitellus" kelimesinden türetildiği öne sürülmüştür (16).

2.1.3 Epidemiyoloji

Vitiligo dünya genelinde çoğu popülasyonun %0.5-2'ini etkilemektedir (3, 17, 18). Neredeyse etkilediği hastaların yarısı 20 yaşından önce vitiligo bulguları göstermiştir. Prevalansı kadın ve erkek cinsiyetleri arasında farklılık göstermemekte olup yine deri tipi ve etnik kökene göre farklılık izlenmemiştir (2, 19)

2.1.4 Etiyopatogenez

Melanositlerin seçici yıkımına yönelik etiyoloji tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, birbirini dışlamayan ve her birinin kısmen katkıda bulunduğu birden fazla teori öne sürülmüştür (1, 3, 20-23).

Genetik;

Ailesel olguların varlığına dayanarak genetik temel üzerinde durulmuştur (3, 24-27). Vitiligo hastalarının yaklaşık %25-50'sinde vitiligo hastası akraba olduğu bildirilmiştir (24, 25).

Etiyolojide kalıtsal faktörün yerine yönelik çalışmalarda vitiligo hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla yaklaşık %20'sinin en az bir akrabasında vitiligo tanısı olduğu; tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine kıyasla, kontrol grubuna göre yüksek oranda vitiligo görüldüğü belirtilmiştir (24-26). Yapılan bir çalışma ile vitiligo tanısı olan ve olmayan ebeveynlerin çocuklarında vitiligo prevalansının benzer oranlarda sonuçlanması, otozomal dominant ve resesif kalıtımı dışlamaktadır (24).

Çeşitli çalışmalarda vitiligo hastalarında A2, DR4, DR7, DQ7, DR1, B13, DQW3, CW6 ve A30 dahil olmak üzere insan lökosit antijen lokusları tespit edilmiş ve çeşitli etnik gruplarda baskın olan haplotipler ile jeneralize vitiligoda ailesel risk artışı ve hastalığın erken başlangıcı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (28-33).

Vitiligonun MHC lokusları ile genetik ilişkisinin, vitiligo ile ilişkili çeşitli otoimmün hastalıkları olan hasta ve ailelerinde, sadece jeneralize vitiligosu olan hasta ve ailelere kıyasla daha güçlü olduğu görülmektedir (34).

Yukarıda bahsedilen ve genetik yatkınlığa yönelik çalışmalarla non-Mendelyen, multifaktöryel poligenik kalıtımın olduğu, genetiğin tek başına etkili olmadığı ve genetiğin yanı sıra hastalık kliniğinin ortaya çıkmasında çevresel faktörlerin de önemli rol oynayabileceği yorumu yapılmıştır.

Otoimmünite;

Otoimmün teoride immün sistem anomalilerinin melanosit yıkımına neden olduğu öne sürülmüştür. Tiroid hastalıkları, juvenil diyabetes mellitus, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi gibi çeşitli otoimmün hastalıkların vitiligo ile sık ilişkisi bu teoriyi desteklemektedir (3, 35, 36).

Periferik T-hücresi alt popülasyonlarında bildirilen sapmalar, dermis ve epidermiste belirgin T-hücresi infiltratının gösterilmesi ve antimelanosit antikorlarının varlığı, vitiligonun melanosit hasarına hem hücre aracılı hem de humoral bağışıklığın dahil olduğu otoimmün bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (37). Tüm melanositler yıkılmadan verilen immunsupresif tedaviler ile bir dereceye kadar pigmentasyonun sağlanması da bu hipotezi desteklemektedir (38).

Hücrel otoimmün teoride dolaşımdaki T hücrelerinin değişimi, CD8+ T/ CD4+ T oranının arttığı, ayrıca NK hücrelerinin artışı raporlanmıştır (3, 36, 39). Bu sonuçlar üzerine melanosit hasarının CD8+ T hücre aracılı olduğu yorumu yapılmıştır (22, 36, 37, 39, 40).

Sitokinlerin rolü araştırıldığında TNF- α (tümör nekrozis faktör), IFN- γ (interferon-gama), IL-10 ve IL-17 ekspresyonunda artış gösterilmiştir (22, 41).

Nöral Teori;

Yaklaşık 50 yıl önce Lerner tarafından öne sürülen, komşu sinir sonlanmalarından salgılanan nöromediatörlerin pigment hücrelerine toksik etkisini baz alan hipotezdir. Hipotezi, segmental tip vitiligonun keskin olarak dermatom ile uyumlu olmasa da birkaç dermatom hattını tutması, şiddetli emosyonel stres durumunda vitiligo klinik bulgularının ortaya çıkması ve nörolojik hastalıkları olan hastalarda oluşması kuvvetlendirmektedir (3, 42, 43).

Melanositler ve sinir hücreleri nöral krestten köken almaktadır. Sinir sistemi ve melanositler arasında etkileşim gösterilmiştir. Literatürde bu durumu destekleyen bazı çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda vitiligo lezyonlarında, komşuluğundaki normal deriye göre terleme daha fazla, lokal sıcaklık daha yüksek ve kanama zamanı daha uzundur. Ayrıca lezyon ortasında ve etrafında otonomik sinir hücrelerinde dejeneratif ve rejeneratif

değişiklikler ve dermal Schwann hücrelerinin %75'inde bazal membranda kalınlaşma gözlenmiştir (36).

Elektron mikroskopi çalışmalarında depigmente ve pigmente alan sınırında yer alan sinir sonlanmalarında morfolojik değişiklik olduğu, sağlıklı kontrollerde aksonal değişikliğin olmadığı saptanmıştır (3, 44).

İmmunohistolojik çalışmalarda, perilezyonel derideki sinir sonlanmalarından büyüme faktörleri ve nöropeptidlerin salınımında bozulma, özellikle aktif hastalık döneminde nörofaktörlerin seviyesinde artış gösterilmiştir (42, 45-47).

Lezyonel deride adrenerjik tonda artış ve parasempatik tonda azalma; hastalığın aktif dönemlerinde plazmada norepinefrin (NE), idrarda katekolamin metabolitlerinden homovalinik asit (HVA) ve vanilmandelik asit (VMA) artışının gösterilmesi, depigmentasyon sürecinde katekolamin salınımının doğrudan veya dolaylı olarak etkili olabileceği öne sürülmüştür (3). Yine bir başka çalışmada asetilkolin (ACh) seviyesinin vitiliginöz lezyonlarda düştüğü, pigmente alanlarda yükseldiği, lezyon kenarında dopa oksidaz aktivitesinin baskılandığı gösterilmiştir. Asetilkolin esteraz aktivitesi repigmente deride görülürken depigmente deride görülmemektedir (48).

İmmunohistolojik çalışmalarla vitiligo lezyonlarının kenarında, nöropeptid Y (NPY) immunoreaktivitesinin arttığı görülmüştür (43, 49, 50). NPY'deki artışın direkt ve indirekt olarak melanosit yıkımına neden olduğu öne sürülmüştür (49). NPY'nin vitiliginöz deriye komşu sinir uçlarından salınarak melanosit yıkımına neden olması ile direkt mekanizma, IL-6 ve TNF-a salınımıyla melanosit büyümesi üzerinde güçlü inhibitör etkisi ile indirekt mekanizma suçlanmıştır (49).

Melanosit Kendini Yok Etme Hipotezi;

Melanositlerin, melanin sentezi sırasında oluşan toksik fenolik bileşiklerden kaynaklanan oksidatif strese karşı internal bir duyarlılık artışı nedeniyle yok edilebileceğini öne sürmektedir. Bu hipotez, katekoller, fenoller ve sülfhidril içeren ve her yerde bulunabilen bir dizi bileşiğin (örneğin, endüstriyel kimyasallar, temizlik maddeleri, bazı saç boyaları) hipopigmentasyona ve/veya depigmentasyona neden olabileceği gözlemiyle desteklenmektedir (3, 39, 51).

Melanin oluşumu esansiyel bir aminoasit olan fenilalaninden oluşan tirozinin tirozinaz ile DOPA'ya, DOPA'nın da dopakinona dönüşümü ile gerçekleşir. Bu sentez sırasında oluşan tirozin analogları ve aynı zamanda DOPA, dopakrom ve 5,6 dihidroksiindol gibi ara ürünler melanositlere toksik etki eder. Normal melanositler bu ara ürünleri kendi koruma mekanizmaları ile uzaklaştırır. Vitiligo hastalarda ise bu koruyucu mekanizmaların bozuk olduğu ileri sürülmüştür (50, 52). Bu teoriyi destekleyen en önemli klinik bulgu, tirozin

analogu olan bütülfenol ile temas eden işçilerin bir kısmında vitiligoya benzer kimyasal lökoderma oluşmasıdır (43).

Oksidatif Stres Hipotezi;

Oksidatif stres hipotezinin melanosit yıkımını tetikleyecek başlatıcı etki olabileceği birçok çalışma ile öne sürülmüştür. Vitiligoda reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumun temel faktörleri hala tam olarak anlaşılmamış olsa da birkaç mekanizma düşünülmektedir. H_2O_2 (hidrojen peroksit) birikimi, katalaz seviyesinde azalma ve süperoksit dismutaz (SOD) ve diğer antioksidan enzim seviyesinde artışa neden olur. Glutasyon, ROT'u ortadan kaldırmaya yönelik savunma hattında ilk basamakta görev alır. Glutasyon tükendiğinde glutasyon redüktaz 4 inaktive olur ve bu oksidasyon- antioksidan imbalansı ile sonuçlanır. Vitiligo lezyonlarında glutasyon redüktaz, katalaz, metiyonin sülfoksit redüktaz yanı sıra diğer antioksidan enzimlerin aşağı yönlü regülasyonu söz konusudur (53).

Süperoksiti (O_2^-) H_2O_2 ve O_2 'ye dönüştüren SOD ve (H_2O_2)'yi (H_2O) ve (O_2)'ye dönüştüren katalaz ile süperoksit radikalleri temizlenir ve toksisiteyi azaltılır. SOD aktivitesinin arttırılmasıyla H_2O_2 birikir. Vitiligolu hastalarda artmış SOD aktivitesi oksidatif strese bir yanıttır; bu nedenle, H_2O_2 düşük katalaz seviyesi ile yok edilemeyecek düzeyde yükselir (22).

Biyopterinin ve katekollerin epidermal ve sistemik metabolik yolunun değişmesi, olası genik bir polimorfizmden kaynaklanan, 6-BH4 ve 7-BH4 (tetrahidrobiopterin) ve norepinefrin (NE) gibi toksik ara ürünlerin yüksek üretimine yol açan ve özellikle frajil melanositleri yıkan intrinsik hücrel hasar olarak bildirilmiştir (51).

Hücrel düzeyde, transmembran potansiyel kaybı, çeşitli kusurlu mitokondriyel yapı ve fonksiyon gözlenmiştir. Ayrıca endoplazmik retikulumda (ER) katlanmamış protein yanıtı ve epidermiste yapışma kusurları, fonksiyonel bozulmaya ve melanosit ölümüne yol açar (53).

Ferroptoz, mitokondri kristallerinde azalmaya bağlı olarak lipid peroksidasyon seviyesinde artmayla karakterize demire bağlı oksidatif bir ölüm mekanizmasıdır. Ferroptozda çekirdek düzenleyici, lipid peroksit redüksiyonunu katalize eden selenyum bağımlı glutasyon peroksidaz 4 (GPX4) tür. GPX4'ün vitiligolu hastaların hem serumunda hem de dokularında azaldığı gösterilmiştir. Bu da vitiliginöz melanositlerde ferroptozun tetiklenme olasılığını arttırmaktadır (53).

Yukarıda bahsi geçtiği üzere farklı hücre ölüm formlarının benzerlikler taşıdığı ve birbirleriyle entegre olmaları yönüyle yakından bağlantılı oldukları düşünülmektedir.

Melanositoraji Hipotezi;

Bazal membrandan melanositlerin kronik seyirde ayrışmasına ikincil melanosit kaybını işaret etmektedir. Travma, reaktif oksijen türleri, otoimmünite, hücre adezyonunun bozulmasına neden olacak şekilde ekstrasellüler matriks proteinlerinin hatalı üretimleri gibi mekanizmalar suçlanmaktadır (43, 51).

Mekanik stresle bazal membrandan ayrılan melanositler, pasif transepidermal göç yoluyla ortadan kaldırılır. Bu hipotez Koebner fenomeni olarak açıklanır (50, 54).

Büyüme Faktör Eksikliği Hipotezi;

Vitiligo deride, büyüme hormon reseptörü olan c-kit reseptör ekspresyonunda ve keratinosit türevi sitokinlerin düzeyinde azalma tespit edilmiştir (50, 55).

Vitiligo hastalarında vitiligo açısından sağlam ve perilezyonel derideki melanositlerde, in-vitro çalışmalarda büyüme defekti tarif edilmiştir. Fetal akciğer fibroblastlarından elde edilen büyüme faktörlerinin kültür ortamlarına ilavesi ile bu defektin kısmen düzeldiği gözlemlenmiştir (3).

Viral Teori;

Vitiligo ile Hepatit C ve otoimmün hepatit arasında güçlü bir ilişki vardır (22). Yine hepatit B ve Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarının vitiligo etiopatogenezinde yer aldığı raporlanmıştır. Epstein-Barr Virüs (EBV), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatit E, Herpes virüslerin şüpheli olarak belirtildiği raporlar mevcuttur (22, 50).

Konverjans Teorisi;

Etiyolojide ayrı ayrı teoriler yerine birleşik teorinin daha uygun olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, hastaların farklı klinik görünüm sergilemesi ve değişik hastalık başlangıç öyküleri bildirmeleri vitiligo etiolojisinin hastalar arasında değişken olduğunu düşündürmektedir. Konverjans teorisi genetik faktörler, stres, toksik bileşiklerin birikimi, enfeksiyon, otoimmünite, mutasyonlar, değişmiş hücresel çevre ve bozulmuş melanosit göçü ve/veya proliferasyonunun hepsinin vitiligo fenomenine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir (3, 50, 56).

2.1.5 Klinik Bulgular

Vitiligo tipik olarak asemptomatik depigmente maküller ve süt/tebeşir beyazı rengine, inflamasyonun klinik belirtilerinin olmadığı yamalar şeklinde izlenir. Şiddetli güneş yanığı, hamilelik, travma ve/veya duygusal stres hastalığın tetikleyicisi olabilmektedir. Lezyonlar her yaşta ve vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Boyutları birkaç milimetreden birçok santimetreye kadar değişir ve genellikle çevredeki normal deriden iyi sınırlarla ayrılmıştır (57).

Vitiligo birden fazla renk tonu gösterebilir. Tri-krom lezyonlar beyaz, açık kahverengi ve normal deri rengi bölgeleri ile karakterizedir ve en sık koyu tenli bireylerde görülür. Kuadrikrom lezyonlar perifoliküler veya marjinal hiperpigmentasyona sahip olabilirken, pentakrom lezyonların mavi/gri bir tonu da vardır. Bir diğer klinik varyant ise vitiligo punctuée olarak adlandırılan küçük, konfeti benzeri depigmente maküller sergileyen klinikidir. Çok nadiren lezyonların çevresinde eritemli, inflamatuvar bir kenar da bulunabilir (3, 20).

Koebner Fenomeni;

Tekrarlanan mekanik travma (sürtünme) ve diğer fiziksel travma türleri (örneğin kaşıma, kronik basınç veya kesikler) ile alerjik veya tahriş edici temas reaksiyonları boyun, dirsekler ve ayak bilekleri gibi travmaya açık bölgelerde vitiligoyu tetikleyebilir. Bu durum, travmaya maruz kalan bölgelerde hastalığa özgü lezyon gelişimini tanımlayan "izomorfik yanıt" olarak da adlandırılan Koebner fenomeni olarak bilinir. Koebner fenomeni vitiligolu hastaların yaklaşık yüzde 20 ila 60'ında bildirilmiştir ancak zaman aralığı çalışılmamıştır (58).

İlişkili Bulgular;

Lezyonlu deride sıklıkla depigmente kıllar (lökotrişi) bulunur. Lökotrişi repigmentasyon için foliküler rezervuarın azaldığını/kaybolduğunu gösterse de bunların varlığı her zaman lezyonun pigmente olmayacağı anlamına gelmez (59, 60). Saç, kaş ve/veya kirpiklerde melanin veya renk azalması veya yokluğu olan poliosis de vitiligonun bir belirtisi olabilir. Vitiligolu hastalarda ve ailelerinde saçlarda erken beyazlama görülebilir (61).

Halo Nevüs (Sutton nevüs);

Halo Nevüs (Sutton nevüs kendisini çevreleyen bir depigmentasyon alanı ile karakterize melanositik nevüslerdir. Non-segmental vitiligolu çocukların %6 ila 26'sında tespit edilmiştir ve jeneralize vitiligo gelişiminin habercisi olabileceği öngörülmektedir (62). Halo nevüs patogenezinde immünolojik bir mekanizma iki gözlemle desteklenmektedir; birincisi progresif bir şekilde dejenere olan nevüs hücrelerini çevreleyen bir mononükleer hücre infiltratı ve nevüs hücreleri ve melanositlerle in vitro olarak reaksiyona giren nevöselüler antijenlere karşı yönlendirilmiş antikörlerin varlığı, bir ikincisi yeni çalışmalar halo nevüsün gerilemesinde T hücrelerinin, özellikle de CD8 - T hücrelerinin önemli bir rol oynadığını göstermiştir (63).

Melanositler noral krestten kaynaklanır ve ontogenez boyunca buradan bazal tabakaya doğru göç eder. Epidermis haricinde göz, iç kulak, meninks gibi diğer bölgelerde de bulunabilir. Dolayısıyla bu organların tutulumuna bağlı olarak renk değişikliği dışında bulgular da eşlik edebilir (64). Uveal bölge (iris, siliyer cisim, koroid tabaka), retina pigmente epiteli pigment hücrelerinden oluşur ve bu alanlarda pigment anomalileri gözlenebilir (65-67).

Vitiligo hastalarında üveit insidansında artış ve üveiti olan hastalarda da vitiligo insidansı beklenenden yüksektir (66).

Vitiligo hastalarında sensörinöral işitme kaybı olup olmadığı tartışmalıdır. Vitiligonun aktif melanositleri etkilediği göz önüne alındığında duysal problemlerin vitiligoya eşlik edebileceği düşünülmektedir. 40 yaşından daha genç hastalarda yapılan bir çalışmada vitiligo hastalarının %16'sında 2 ile 8 kHz arasında hipoakuzi tespit edilmiştir fakat bu etkilenen bireyler için pek bir rahatsızlık oluşturmamaktadır (68).

Vitiligo geniş bir hasta serisinin analizinde, yaşla ilişkili iki klinik fenotip tanımlanmıştır. Çocukluk çağında (12 yaşından önce) kliniği başlayan hastaların aileleri, vitiligo ve/veya saçlarda erken beyazlama, Halo nevüsler ve Koebner fenomeni öyküsüne sahiptir ve daha önce depigmentasyon ve repigmentasyon atakları bildirmişlerdir. Bunun aksine, ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde vitiligo başlangıcı olan hastalar sıklıkla kendilerinde veya ailelerinde otoimmün hastalık öyküsü bildirirler ve yüz ve/veya akral bölgelerde lokalize tutulum vardır (69).

2.1.6. Vitiligo Klinik Sınıflaması

Vitiligo tutulumun yaygınlığına ve maküllerin dağılımına göre sınıflandırılır. Güncel sınıflamada klinik temellere dayalı olarak segmental vitiligo (SV) ve non-segmental vitiligo (NSV) olmak üzere iki ana formda sınıflandırılmıştır; non-segmental form ise jeneralize, akrofasiyal, üniversal, mukozal gibi çeşitli varyantları kapsayan bir şemsiye terim olarak kullanılmaktadır (17).

Tablo 2.1. Segmental ve Non-segmental Vitiligonun Klinik Özellikleri (70)

	Non-segmental vitiligo	Segmental vitiligo
Prevalans	%72-95	%5-28
Dağılım	Simetrik, non-dermatomal	Unilateral, dermatomal
Başlangıç	Her yaşta	Erken başlangıç
Etiyoloji	Otoimmün	Nörokimyasal
Koebnerizasyon	Sıklıkla	Nadir
Seyir	Yaşam boyu yeni lezyonlar çıkabilir	Progresyon göstermez

Non- segmental Vitiligo;

Jeneralize vitiligo, vücut yüzeyinin birden fazla alanında rastgele dağılım gösteren bilateral, genellikle simetrik, depigmente maküller veya yamalar ile karakterizedir. Jeneralize vitiligo çocuklukta veya erken yetişkinlikte başlayabilir ve genellikle basınç, sürtünme ve/veya travmaya maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar. Depigmente yamalar yüz, gövde ve ekstremitelerde yaygındır (17).

Akrofasiyal veya Akral Vitiligo;

Distal ekstremiteler ve/veya yüz ile sınırlı depigmente maküllerden oluşur. Daha sonra diğer vücut bölgelerini de kapsayabilir ve tipik jeneralize vitiligoya dönüşebilmektedir. Akrofasiyal tipin bir alt kategorisi, lezyonların dudaklarla ve parmakların distal uçlarıyla sınırlı olduğu lip-tip çeşididir (1, 17).

Fokal Vitiligo;

Tipik bir segmental dağılıma uymayan ve 1-2 yıllık bir süreden sonra NSV'ye dönüşmeyen, akkiz, küçük, izole hipopigmente lezyonu ifade eder.

Mukozal Vitiligo;

Tipik olarak oral ve/veya genital mukozayı içerir. Jeneralize vitiligo sınıfında veya izole bir manifestasyon olarak ortaya çıkabilir (71).

Universal Vitiligo;

Derinin tamamen veya neredeyse tamamen depigmentasyonunu ifade eder. Bazı cilt bölgeleri ve kıllar kısmen korunmuş olabilir. Universal vitiligo genellikle jeneralize vitiligonun ilerlemiş kliniğidir (61).

Vitiligo Minör veya Hipokromik Vitiligo;

Çevresindeki deriden daha soluk olan alanlarla sonuçlanan tam olmayan bir pigmentasyon kaybıyla karakterizedir. Vitiligo minör, koyu pigmentli cilde sahip bireylerde daha sık görülür (17).

Segmental Vitiligo;

Tipik olarak dermatomal veya yarı dermatomal bir paternde, en sık trigeminal sinir dağılım boyunca ortaya çıkar. Vitiligonun en az görülen türü olmakla birlikte, çoğu vakada çocukluk veya erken yetişkinlik döneminde başlar (61, 72). Halder ve arkadaşları ile Jaisankar ve arkadaşları çocuklarda bu hastalık üzerine yaptıkları öncü çalışmalarda, çocukluk çağı vitiligosunun segmental tipin yüksek oranda görüldüğü farklı bir hastalık türü olduğu sonucuna varmışlardır (73, 74). Çin Han popülasyonundan segmental vitiligolu 925 hastadan oluşan seride, yaklaşık yüzde 59 hastada 20 yaşından önce ve yüzde 70-80 hastada 30 yaşından önce segmental vitiligo gelişmiştir (75). Depigmentasyon alanları genellikle bir yıl içinde stabilize olur ve nadiren etkilenen dermatomun ötesine yayılır. Foliküler melanosit rezervuarının yıkımının histolojik kanıtı ile saç foliküllerinin erken tutulumu (lökotrişi) vardır (61)

Plurisegmental Vitiligo;

Tek taraflı veya iki taraflı olarak birden fazla segmenti tutabilir. Farklı segmental lezyonların başlangıcı eş zamanlı olabilir veya olmayabilir. Plurisegmental vitiligo,

lezyonların tanımlanabilir segmentlerle sınırlı olması, lökotrişi varlığı ve uzun süreli seyri ile bilateral non-segmental vitiligodan ayırt edilebilir (61).

2.1.7. İlişkili Hastalıklar

Otoimmün Hastalıklar;

Vitiligo sıklıkla otoimmün tiroid hastalığı, alopesi areata, psoriasis, tip 1 diyabet, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, pernisiyöz anemi, lineer morfea, myastenia gravis, diskoid ve sistemik lupus eritematozus ve Sjögren hastalığı gibi diğer otoimmün veya immün aracılı hastalıklarla ilişkilidir (25, 76-80).

Yapılan çalışmalarda vitiligo ile en sık ilişkili olan hastalık Hashimoto tiroiditi iken, bunu azalan sıklıkla yukarıda bahsedilen diğer otoimmün hastalıklar takip etmektedir (25). Otoimmün tiroid hastalık geliştirme riskinin her 5 yılda bir 2 katına çıkması nedeni ile vitiligo/non-segmental vitiligo (NSV)'li hastaların anti-TPO antikörleri de dahil olmak üzere tiroid fonksiyonları açısından hızlı ilerleyiş gösterenlerde 2 yılda bir olmak üzere düzenli tarama yapılması önerilmektedir. Vitiligoda otoimmün tiroid hastalık gelişme olasılığı, hem uzun hastalık süresi hem de $>10\%$ vücut yüzey alanı (VYA) tutulumu ile ilişkili olduğu gerçeği birlikte ele alındığında, tiroid ve melanositler arasında olası bir ortak antijene ışık tutabileceği öngörülmüştür (77).

Chang ve arkadaşlarının yaptığı 15.675 kişilik dokuz ayrı çalışmanın dahil edildiği meta analizinde, sitotoksik T hücre aracılı mekanizma, oksidatif stres etiyolojisinin rol aldığı vitiligo ile hem tip 1 hem de tip 2 DM arasında anlamlı bir ilişki olduğu raporlanmıştır (81).

Vitiligo ve liken skleroatrofik ilişkisine yönelik bir vaka raporunda, melanositlerin kaybolmasında ve muhtemel otoimmün sürecin indüklenmesinde epidermal likenoid enflamatuvar sürecin anahtar rolü vurgulamaktadır (82).

Vitiligo ayrıca poliglandüler otoimmün sendromların, özellikle otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi (APECED; poliglandüler otoimmün sendrom tip 1 [PAS1]) ve otoimmün tiroid hastalığı ile birlikte Addison hastalığının (Schmidt sendromu) klinik bir manifestasyonu olabilmektedir (83, 84).

Genetik Sendromlar;

Vitiligo çeşitli genetik hastalıklarla ilişkilidir.

Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu, Alezzandri sendromu, Kabuki sendromu gibi melanin pigment içeren organ hastalıkları (retina, iç kulak, deri, saç...) ile giden hastalıkların bir klinik bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır (85-90).

Melanoma ve Non-melanoma Deri Kanseri (NMDK);

Deride, fazla UV'nin etkisinden korunmak için çeşitli koruyucu mekanizmalar vardır. Stratum korneum radyasyonu yansıtması, radyant enerjinin emilmesi ve iç saçılması nedeniyle

UV'ye karşı korumakta, melanositler ise UV emici fonksiyonları ile güçlü bir koruyucu mekanizma oluşturmaktadır. Vitiligoda ise fotokorunmada, stratum korneum ve alttaki epidermis rol oynar. Pigment azlığı, hiperkeratoz ve epidermal hiperplazi ile kompanse edilmeye çalışılır (91).

Vitiligoda melanom ve NMDK'nin insidansı ve ilişkisi hala tartışmalıdır. Otoimmün yanıt ve gen polimorfizmleri suçlanmıştır (92, 93). Yapılan çeşitli çalışmalarda vitiligosu olan hastalarda NMDK ve malign melanom geliştirme riskinde artışın olmadığı, artış olan bir çalışmada ise insidansın yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı raporlanmıştır (94-97). Bunun aksine melanomlu hastalarda vitiligo benzeri depigmentasyonun varlığının, tümöre karşı immün yanıtın bir belirteci olduğu ve ilerlemiş hastalıkta olumlu prognozun bir göstergesi olabileceği düşünülmüş ve buna yönelik çalışmada altı aylık takiplerde vitiligo gelişme riski 7 - 10 kat artmış olarak raporlanmıştır (98, 99).

2.1.8. Vitiligoda Psikonöroimmunokutanöz Sistem;

Fiziksel ve mental sağlık arasındaki somut bağlantıyı oluşturan deri; zihin, sinir sistemi ve konak immün yanıtı arasındaki bağlantıyı incelemek için anahtar organdır. Nöro-immüno-kutanöz- endokrin sistemlerin birbirine bağlılığı; nöropeptitler, sitokinler, nörotransmitterler ve psikolojik stres gibi süreçler arasındaki karmaşık ve sürekli ilişki ile derideki homeostazı sürdürmeye yönelik kurgulanmıştır. Homeostazı bozacak iç veya dış tehditlere karşı hem santral sinir sistemi hem de periferik organlarca stres yanıtı düzenlenir. Strese yanıt olarak, HPA (hipotalamo-pitüiter-adrenal) aks ve sempatik sinir sistemi olmak üzere iki ana nöroendokrin sistem aktive olmaktadır (100, 101).

HPA ekseninin elemanları arasında temel bileşen ve işlevi en çok çalışılan CRH, R1 reseptörleri aracılığıyla çeşitli hücrelerin farklılaşmasını, çoğalmasını, apoptozunu etkiler, proinflamatuvar yönde etkinlik gösterir. Strese yanıt olarak sıklığı artan CRH salınımı ile ön hipofizden ACTH, α -MSH, β -endorfin dahil olmak üzere POMC (pro-opiomelanokortin) türevi peptitlerin salınımı indüklenir. Psikolojik stres sürecinde HPA sistem aktivasyonu muhtemel olarak ACTH etkisiyle artan proinflamatuvar sitokin seviyeleri (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-18 ve TNF- α) ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca ACTH uyarısı ile adrenal bezden salgılanan glukokortikoidler inflamatuvar yanıtı aracılık etmektedir. HPA eksenini, efektör moleküllerinden olan glukokortikoidler geri besleme inhibisyon ile düzenler. Melanositlerin CRH, ACTH ve α -MSH ile maruziyetinin melanogenezi arttırdığı gösterilmiştir (102).

Glukokortikoidlerin kronik stres sırasında melanogenezi baskılayıcı etkisi, HPA eksenini üzerindeki negatif geri beslemeye bağlı olarak dolaylı yoldan gerçekleşebilir. Ayrıca, glukokortikoidlerin reseptörlerine bağlanarak normalde melanogenezi aktive ettiği bilindiği

için, kronik stres yaşayan ve steroid tedavisi gören kobaylarda pigment azalmasının, glukokortikoid reseptörlerinin azalmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (11).

Araştırmacılara göre proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımının beyinde nöroinflamasyonu indükleyerek olumsuz, depresif düşüncelere ve anksiyeteye neden olabilir veya bunları güçlendirebilir. Psikolojik stres, kan beyin bariyerindeki endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantıları kötü etkileyerek beyin dokusuna daha fazla proinflamatuvar sitokin girişini arttırabilir. Bu artışla beraber inflamatuvar hastalık kliniğinin artışı ve devamlılığı izlenebilir (103).

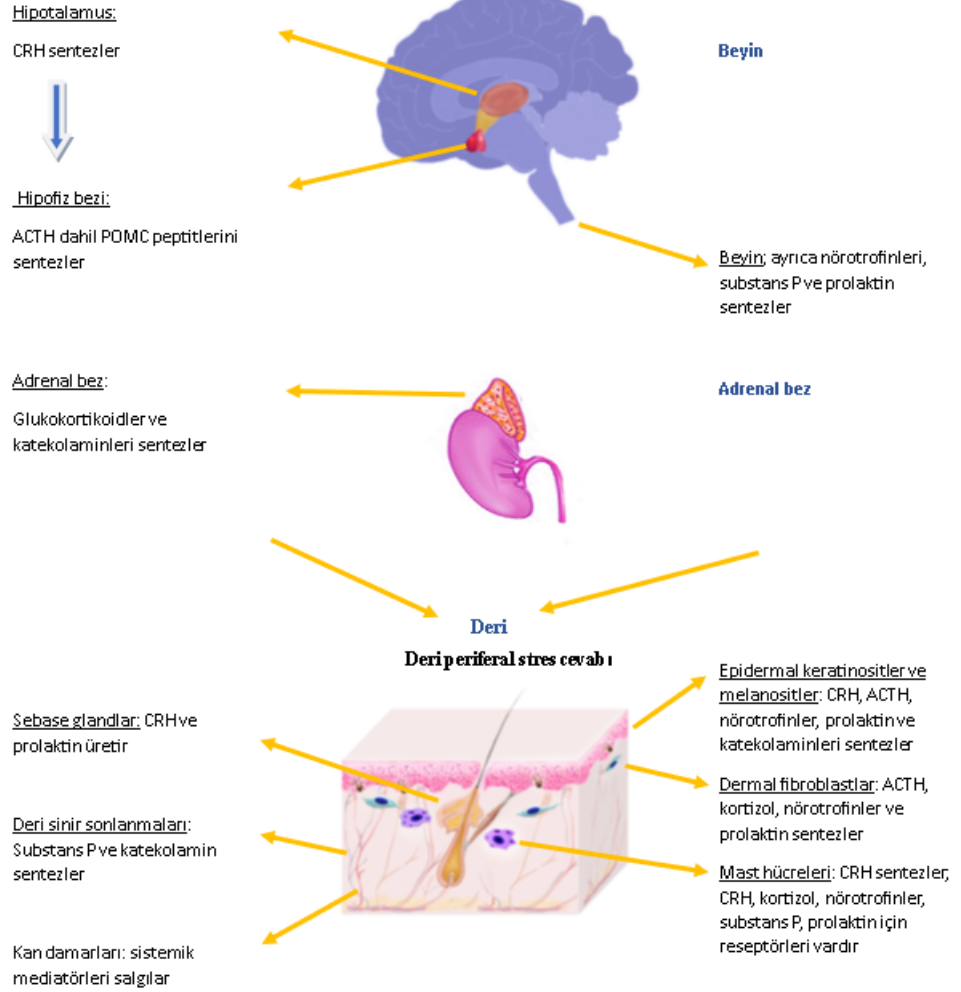
CRH, POMC ve onun peptidlerinin üretimini teşvik eder. Mast hücreleri POMC'yi ifade ederken, POMC'nin ürünlerinden biri olan melanokortin-1 (MC1) birçok varyant içerir. Bir çalışmada, vitiligo lezyonlarında POMC ve onun reseptörlerinin (MC1R ve MC4R) ifadesinin azaldığı, non-lezyonel vitiligolu hasta derisinde ise sağlıklı bireylere göre arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, vitiligo hastalarının kanında α -MSH'nin MC1R üzerindeki etkisini etkileyebilecek otoantikorlar bulunmamıştır. Melanositlerdeki CRH, nörotensin (NT) ve çeşitli interlökin reseptörlerinin ifadesi, stresin vitiligo cilt lezyonlarını nasıl kötüleştirdiğini açıklamaya yardımcı olabilir (104).

Ruh sağlığı ile inflamatuvar deri hastalıkları ilişkisini açıklamaya yönelik çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. İnflamatuvar deri hastalığının mental durumu nasıl etkilediğine dair;
İnflamatuvar deri hastalığı- psikolojik stres- proinflamatuvar sitokinlerin artışı- nöroinflamasyon- negatif ve depresif düşünceler
2. Psikolojik stresin periferik proinflamatuvar sitokinleri nasıl arttırdığına yönelik;
 - Bağırsak-beyin aksı, psikolojik stres-intestinal disbiyoz/inflamasyon/geçirgenlik -proinflamatuvar sitokinlerin periferik dolaşıma girişi/düşük vagus yanıtı-artmış proinflamatuvar sitokinler
 - Santral HPA aksı, psikolojik stres-santral akstan yetersiz hormon salınımı- periferik proinflamatuvar sitokinlerin stres ilişkili artışının yetersiz baskılanması- artmış proinflamatuvar sitokinler
3. Psikolojik stresin deri hastalığını nasıl kötüleştirdiğine yönelik;
 - Santral HPA aksı, psikolojik stres- hipotalamustan CRH salınımı-pitüiter ACTH salınımı-adrenal bezden kortizol salınımı-kortizolün keratinositlerdeki reseptörlerine bağlanması- keratinositlerden CRH sentezlenmesi- proinflamatuvar sitokinlerin salınımı- deride inflamasyon

- Psikolojik stres-bariyerdeki değişikliğe bağlı deride mekanik/kimyasal/fiziksel stres-keratinositlerden CRH salınımı-proinflatuar sitokin salınımı-deride inflamasyon
- Periferel sinirler, psikolojik stres-periferel sinir liflerinde plastik değişiklikler-substans P salınımı- proinflatuar etkiler- deri/nörojenik inflamasyon

Nöropeptitler, psikolojik stres-NPY seviyesinde artış-immün hücrelerle etkileşim-deride inflamasyon (103).



Şekil 1.1. Santral stres cevabı ve deri periferik stres cevabı (105)

Psikiyatrik komorbiditeler:

Vitiligonun kozmetik endişelerinin yanı sıra derin psikososyal etkileri olduğu bilinmektedir. Vitiligo, görünürlüğü ve kronikliğinin bir sonucu olarak hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etki göstermektedir (106). Buna ek olarak, vitiligolu hastalar fiziksel görünümleri nedeniyle damgalanma ve utanç yaşayabilir, buna bağlı olarak hastalarda

kötü beden imajı, düşük benlik saygısı, sosyal izolasyon ve nihayetinde depresyon gelişebilmektedir (6, 107). Özellikle vücudun görünür yerlerindeki lezyonların ve genital bölge lezyonlarının yaşam kalitesini daha fazla etkilediği öne sürülmüştür (108).

Firooz ve arkadaşlarının yapmış olduğu vitiligo hastalarının hastalıkları hakkındaki inanışları üzerine 80 olguluk çalışmada; %62.5 hasta hastalığın esas tetikleyicisinin stres olduğunu, %48.8'i hastalığın hayatlarını büyük oranda etkilediğini, %57.5'i benlik saygısının çok olumsuz etkilendiğini belirtmiştir (109).

Geniş rapor serilerinde vitiligoya eşlik eden diğer psikososyal komorbiditeler arasında stigmatizasyon, uyku bozuklukları, aleksitimi, öfke, somatoform bozukluklar, cinsel işlev bozuklukları, intihara meyil ve girişim gibi durumlar raporlanmıştır (5).

Vitiligo ve Depresyon İlişkisi:

Depresyon gelişiminden sorumlu olan nöroendokrin disregülasyon, vitiligoda gözlenen depigmentasyonun potansiyel mekanizmalarından biri olarak gösterilmiştir. Özellikle artan NE ve ACh seviyelerinin önemli roller oynadığı varsayılmıştır. Hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) eksen, mental strese yanıt olarak; deri arteriyollerinin α -reseptörlerine bağlanıp aktive eden, vazokonstriksiyona, hipoksiye, oksijen radikallerinin aşırı üretimine ve sonuç olarak melanositlerin tahribatına neden olan katekolaminleri salgılar. Ayrıca vitiliginöz derideki asetilkolinesteraz aktivitesi de depigmentasyon sırasında azalır ve melanositlerdeki dopa oksidaz aktivitesinin ACh tarafından daha fazla inhibe edilmesine yol açar (6).

NE'nin melanositler üzerinde doğrudan ve dolaylı toksik etkileri olduğu bilinmektedir. Doğrudan etkileri arasında; hücrelül sulfidril gruplarıyla etkileşime girmesi, enzim inhibisyonu, mitokondriyal kalsiyum alımını bozması ve serbest radikaller gibi bazı sitotoksik ürünler oluşturması yer alır. Dolaylı etki, deri arteriyollerinin α -reseptörlerini aktive ederek ciddi bir vazokonstriksiyona neden olmasını ve böylece hipoksiye bağlı toksik oksijen radikalleri üretmesini kapsar (110).

Keratinositler veya sinir uçları tarafından salgılanan katekolaminlerin yüksek seviyeleri, katekolamin degrade eden katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve monoamin oksidaz (MAO) enzimlerini indükler. Melanin öncü molekülü olan Dihidroksiindol-2 karboksilik asitin (DHI-(2c)) COMT ile metilasyonu, bu öncülü melanin sentezi için kullanılamaz hale getirir. Ca^{2+} ile COMT aktivitesinin inhibe olduğu bilinmektedir. Vitiliginöz keratinositlerde düşük Ca^{2+} akışı COMT aktivitesinde artışa yol açabilmektedir (111). Artan monoamin oksidaz aktivitesi, vitiliginöz deride düşük katalaz aktivitesi nedeniyle tamponlanmayan toksik seviyelerde hidrojen peroksit oluşumunu destekler (110). Burada bahsedilen mekanizmaya dayanarak Namazi, güçlü bir antikolinerjik etkiye ve zayıf NE geri

alım blokajına sahip olan amitriptilin gibi bir antidepresan ajanın hem vitiligo hem de depresyondan muzdarip hastalarda faydalı olabileceğini öne sürmüştür (110).

Non-segmental vitiligoda katekolamin ve metabolitlerinin belirlendiği çalışmada, katekolamin ve metabolitlerinin düzeylerinin vitiligonun erken evresinde daha yüksek olduğu ve hastalığın süresiyle birlikte giderek azaldığı bulunmuştur. Bu tür artışların başlangıçtaki strese yanıt olarak ortaya çıkabileceğini ve monoaminerjik sistemlerin uyarılmış aktivitesinin hastalığın sonraki ilerlemesi için gerekli olmadığını düşündürmektedir (112).

Nöropeptit Y;

Nöropeptitler kutanöz sinirler tarafınca salgılanıp keratinosit, langerhans hücre, endotelial hücreler gibi birçok kutanöz hücre ile etkileşime girebilir. Duysal nöronlar substans P, Nöropeptit Y (NPY) ve sinir büyüme faktörü gibi en az 17 - 20 farklı nöropeptid salgılamaktadır (8).

NPY, melanosit dentrisitesini indükleyebilen ve hücre substrat adezyonu, motilitesi ve şeklinin düzenlenmesinde rolü olan 36 aminoasitlik bir nöropeptittir. NPY'nin vitiligo patogeneziindeki olası etki mekanizmasını anlamak için nöro-immuno-kutanöz sistem göz önüne alınmalıdır. NPY, merkezi ve periferik sinir sisteminde en bol bulunan nöropeptitlerden biridir (113). Santral sinir sisteminde (SSS), esasen sempatik sistem nöronları tarafından veya hipotalamus, hipokampus (ağırlıklı olarak arkuat çekirdek ve dentat gyrus) dahil olmak üzere beyin farklı bölgelerinde sentezlenir. Burada beslenme davranışının düzenlenmesinde, enerji depolanmasında, stres ve anksiyete yanıtlarında, kan basıncı, nosisepsiyon ve sirkadyen ritm üzerinde önemli rol oynar. Bu etkilerine, G proteinine bağlı, membrana bağlı beş tane NPY Y reseptörü (Y1R, Y2R, Y4R, Y5R, Y6R) aracılık etmektedir (13).

Melanosit kök hücreler, saç folikül bulbusundaki melanositlerin üretimini sağlar. Yapılan çalışmalarda fare ve insan saçlarında depigmentasyonun, melanosit kök hücrelerinin kaybı veya disfonksiyonu sonucu oluşabildiği gösterilmiştir. Bahsi geçen kök hücrelerin erken tükenmesinde NPY'nin artışının rolü olduğu gösterilmiştir (114). NPY'nin kültüre insan melanositlerine direkt olarak veya keratinositleri uyarmak ve kültüre melanositleri tedavi etmek için ortam oluşturmaya yönelik uygulanması ile melanosit fonksiyonu üzerine bir etkisi olmamıştır. Tersine tüm deri eksplantına uygulanması sonrası melanosit dejenerasyonuna ve hücre içi melanozomlarında sayıca azalmaya neden olmaktadır. Bunun üzerine melanositlerin NPY'ye direkt yanıt vermediği, derideki diğer hücrelerden gelen NPY aracılı parakrin sinyallerin melanositler üzerinde patolojik etkisine maruz kaldığı yorumu yapılmıştır (115).

Vitiligo hastalarında NPY immunreaktivitesinin gösterildiği bir çalışmada, 10 vitiligo hastasının beşinde (ikisi stabil, üçü aktif vitiligo) lezyonların marjinal bölgesinde NPY reaktif sinir liflerinin arttığı gösterilmiştir. Lezyonel derisinde çalışılan 12 hastanın üçünde

(üçü de aktif vitiligolu) yine NPY'ye karşı reaktivite artışı gösterilmiş olup artış en fazla kan damarları çevresinde ve dermiste izlenmiştir. Dermoepidermal bileşkede ekrin ter bezleri ve saç folikülleri çevresinde yine NPY reaktif lifler izlenmiştir ancak bu bölgeler kontrol derisine kıyasla farklı değildir (46).

Bir başka çalışmada, vitiligo hastalarının plazma NPY seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek izlenmiş. Hem lokal hem segmental tip vitiligolu hastalarda, progresif seyirli hastaların NPY seviyelerinin stabil seyirlilerden daha yüksek olduğu, bunun üzerine hastalık aktivitesinde de rol oynayabileceği yorumu yapılmıştır. Jeneralize hastalarda NPY seviyesinin progresif seyirlielerde, stabil seyirlilerden belirgin bir şekilde farklı olmadığı, bu durumun jeneralize vitiligo hastalarında plazma NPY seviyesinin anormal seviyede yüksek olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Buna bağlı olarak NPY'nin vitiligo patogeneğinde hem başlangıç hem hastalık idamesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Lokal ve segmental tipte vitiligolu hastaların doku sıvılarındaki NPY seviyeleri, etkilenmemiş doku sıvısından belirgin olarak yüksek izlenmiştir. Jeneralize tipte ise lezyone ve nonlezyone doku NPY seviyelerinde yükseklik izlenmiş ve aralarında belirgin farklılık olmadığı belirtilmiştir. Buna bağlı olarak jeneralize tutulumlu hastalarda, etkilenmeyen deride subklinik değişiklikler olabileceği yorumu yapılmıştır. NPY'nin derideki sinir liflerinden de salgılanabileceği bildirilmiştir. Yapılan çalışma ile dokudaki NPY seviyesi yüksekliğinin sadece plazma NPY seviyesinin artışı ile olamayacağı, her üç vitiligo tipinin (segmental, lokal, jeneralize) lezyonlarında ve jeneralize tipteki nonlezyone derideki periferik sinir lifleri tarafınca üretilebileceği yorumu yapılmıştır. Bu, NPY seviyesinin yüksekliğine difüzyonun katkıda bulunabileceğini düşündürmüş, farklı vitiligo tiplerinin NPY seviyelerindeki farklılığa açıklama sunmuştur (47).

Depresyon ve NPY;

Depresyon yaklaşık %15-20 prevalans oranı ile en yaygın nöropsikiyatrik bozukluklardan biridir. Vale ve arkadaşlarının 1981 yılında yaptığı, 41 aminoasitlik nörotropik peptit olan CRH'yı izole etmelerinden beri CRH'nın HPA aksının önemli bir modülatörü olduğuna ve strese yanıt olarak önemli bir işlev gördüğüne inanılmaktadır. Son birkaç on yılda da nöropeptitler tanımlanmış ve nöromodulator işlevleri üzerinde durulmuştur. Nöropeptitlerden çalışmamız için üzerinde durduğumuz NPY'ye bakacak olursak; SSS ve periferik sinir sisteminde davranışsal ve fizyolojik fonksiyonlar üzerinde etkili 36 aminoasitlik bir peptittir. Fizyolojik fonksiyonları beslenme davranışı, enerji homeostazı, kan basıncı, üreme davranışı ve hafıza üzerinedir. Stres cevabı ve anksiyete ve korku ilişkili davranışları düzenlemede önemli ancak kompleks bir rol oynamaktadır. Bu çeşitli etkilerini en az 5 adet G aracılı reseptör aracılığı ile göstermektedir (116). NPY'nin etkilerini gösterdiği reseptörlerden

Y1, Y2 ve Y5'in beyinde baskın olduğu gösterilmiştir (117). Korteks, hipokampus, amigdala, bazal gangliyonlar, hipotalamus, PAG (peri akuaduktal gri) ve lokus seruleus dahil olmak üzere korku, tehdit algılama, uyarılma ile ilgili hem kortikal hem de subkortikal liflerde, hücre gövdelerinde yüksek NPY ekspresyonu bulunmuştur. NPY ayrıca periferik sinir sisteminin sempatik gangliyonları, adrenal medulla ve trombositler dahil olmak üzere periferde primer olarak NE ile lokalizedir (116).

NPY'nin santralden sentezi, salınımı ve metabolizmasına erişmek zordur. Buna yönelik beyin omurilik sıvısı (BOS) seviyesine bakılsa da BOS seviyeleri nöro-aksisin farklı seviyelerinde çeşitli proseslerin farklı sonucunu yansıtmaktadır. Bu nedenle daha kolay ulaşılabildiği için periferik kan çalışmaları yaygındır. Mevcut kanıtlar periferik NPY'nin sempatik sinir sistem aktivitesinin bir belirteci olduğunu, duygular ve duygu duruma yönelik santral NPY sinyalleri ile ilgisi olmadığını göstermektedir (118). Bununla birlikte, preproNPY genindeki işlevsel bir polimorfizmin NPY ifadesinin değişimine yol açtığı, bu tür mekanizmanın santral ve periferik NPY seviyelerini etkileyerek periferik NPY seviyelerinin santraldeki seviyelerinin bir belirteci haline getirebileceği öne sürölmüştür (119). Bu bağlamda yapılan bir çalışmada, intihar girişimi olan kişilerde düşük periferik NPY seviyeleri izlenmiş (120) ve yine bu kişilerde kişilik değişiklikleri ile serum düzeyi anlamlı korelasyon göstermiştir (121). Bir başka çalışmada travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) olan savaş gazilerinde hem bazal hem de yohimbin ile presinaptik sempatik nöron blokajı sonrası NPY seviyeleri düşük seyretmiştir (122). Bu bulguların takibinde strese maruziyet sırasında özel kuvvetlerde olan askerlerde özel kuvvetlerde olmayan askarlere kıyasla NPY yanıtının daha güçlü olması ve stresten 24 saat sonra temel NPY değerlerine inmesi dikkati çekmiştir. NPY düzeyindeki bu değişiklik ister santral, ister periferik, ister her ikisi de olsun NPY'nin strese adaptasyonda ve stresten kurtulma sürecinde katkıda bulunduğunu düşöndürmüştür (123, 124). Bu bulguların değişen sempatik aktivite paternini mi, değişen santral NPY sinyalizasyonunu mu yoksa her ikisini mi yansıttığı henüz belirlenememiştir.

NPY Reseptörlerinin Özellikleri ve Etkileşimin Klinik Sonuçları

Tablo 2.2. NPY Reseptörlerinin Özellikleri ve Bulunduğu Bölgeler (125)

Reseptör	Endojen ligand	Bulunduğu yer	Etkisi
Y1 (insanda en sık bulunan reseptör)	NPY>PYY>>PP	Neokorteks, hipokampus, talamus, hipotalamus, amigdala	Agonist etkisi antidepresan, anksiyolitik; Antagonist etkisi NPY' nin antidepresan etkisini azaltır.(116, 126-132)
Y2	NPY=PYY>>PP	Frontoparietal korteks, bazal önbeyin, hipokampus, hipotalamus, nükleus akumbens, amigdala, substansia nigra, lokus seruleus	Delesyonu ile NPY artışı ile indirekt etki olarak antidepresan ve anksiyolitik etki(130, 133-135)
Y4	PP>PYY=NPY	Primer olarak gastrointestinal sistem	Preklinik çalışmalarda reseptör blokajı ile antidepresan etki (136)
Y5	NPY>PYY>PP	Lateral septum, hipokampus, hipotalamus, nükleus traktus solitarius	Stres ve anksiyetede rolü tartışmalıdır(136, 137). Preklinik çalışmalarda antagonizma ile anksiyojenik yanıt(138), intraserebroventriküler agonist enjeksiyonu ile anksiyolitik yanıt(139)

Klinik çalışmalar sonucu depresyonun erken fazında NPY'nin BOS seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir. NPY'nin CRH üzerindeki antagonist etkisi göz önüne alınarak, depresyon hastalarının HPA nöronları üzerinde NPY aktivitesinin azalmasıyla CRH seviyelerinde artış ortaya çıkmaktadır. Kümülatif NPY iletimi artışı, stres tepkisinin CRH ve NE etkisini bloklamaya yönelik olduğu varsayılmaktadır. Dolayısıyla NPY iletiminin azalması, depresif bozukluğun nöroendokrin ve davranışsal manifestasyonlarını oluşturan CRH ve NE artışı ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca NPY ve CRH sistemi arasında önemli bağlantılar bulunmaktadır. Örneğin, NPY' nin intraserebroventriküler uygulanması, strese maruz bırakılmış kemirgenlerde CRH ile indüklenen anksiyeteyi antagonize etmektedir (128).

Literatüre genel olarak bakıldığında stres cevabında NPY seviyesindeki değişikliklerin seviyesi ve yönü büyük ölçüde stresin türüne, süresine, NPY ölçüm zamanına ve incelenen beyin bölgesine bağlı olmalıdır ki birbiri ile çelişen sonuçlar sunulmuştur. Buna bağlı olarak

biz, literatürde baskın olarak belirtilen etkinlikleri baz alarak, NPY'nin hangi reseptörü ile strese ne yanıt verdiğini birkaç cümle ile özetlemiş bulunduk.

NPY'nin Depresyon Etiyopatogenezindeki Rolünün Literatür Derlemesi

Tablo 2.3. Nöropeptid Y'nin (NPY) Depresyondaki Rolünü Öne Süren Klinik Çalışmaların Özeti(136)

Model	Etki	Mevcut durum	Referanslar
Serebrospinal sıvı	NPY ↓	Majör depresyon (MDB)	(140-144)
	NPY ↓	İntihar girişimi	(120, 145, 146)
	NPY =	MDB	(147-151)
	NPY ↑	Majör depresyon (çocukluk çağı travması geçmişi), MDB (travma geçmişi olmayan)	(152) (153)
Beyin dokusu	NPY ↓ (frontal korteks ve kaudat putamen)	İntihar sonrası postmortem beyin dokusu	(154)
	NPY ↓ (hipokampus) NPY ↑ (striatum)	Depresyon	(155)
Plasma seviyesi	NPY ↑	Major Depresyon, intihar girişimi	(156-158)
	NPY ↓	İntihar, Bi/ Unipolar Depresyon, MDB (yine kronik strese bağlı olarak)	(120, 151, 159, 160)
	NPY ilişkisi yok	Depresyon	(161)
	NPY seviyesi ile psikasteni ve iritabilite arasında pozitif korelasyon	İntihar girişimi	(121)
Trombosit	NPY ↑	Depresyon	(162)
Trombositten fakir plazma	NPY ↓	Depresyon	(162, 163)
Beyin dokusu	Amigdalada NPY pozitif hücreler ile depresyon ve anksiyete skorları ile pozitif korelasyon	Depresyon ve epilepsi	(164)
Antidepresan tedavi altında	NPY ↑	Majör depresyon	(165-168)
	NPY=	Majör Depresyon	(143, 169)
	NPY ↓	Preklinik trisiklik antidepresan deneyi (korteks,	(145, 170)

		hipotalamus) / Majör depresyon	
mRNA seviyesi	NPY mRNA ↓	Bipolar Bozukluk/ depresyon, MDB (kronik strese bağlı olarak)	(160, 171, 172)
	Y1 reseptör =, Y2 reseptör ↑	İntihar mağduru	(173)
	Y1 ve Y2 reseptör ↑	Depresyon ve intihar mağduru	(174)

BDNF ile Depresyon ve Vitiligo;

BDNF hem santral hem periferik sinir sisteminde bulunmaktadır. Nöronal büyüme, farklılaşma, devamlılığının sağlanmasında ve nöronların daha uzun yaşaması üzerinde belirgin olarak destekleyici rolü vardır (14). Beyindeki nöronal adaptif plastisitenin moleküler mekanizmaları arasında BDNF ve tropomyozinle ilişkili kinaz B (TrkB) arasındaki etkileşimler rol oynamaktadır. Bu da fosfatidil inozitol-3 kinaz (PI3K)-Akt (serin treonin kinaz veya protein kinaz B), Ras mikrotübül ilişkili protein kinaz (MAPK) ve fosfolipaz Cg (PLCg)-Ca²⁺ yolakları aracılığıyla aşağı yönde akış sinyaline yol açar. Bu yollar snaptik plastisite, hayatta kalma, büyüme ve/veya farklılaşma dahil olmak üzere hücresel fonksiyonun birçok farklı yönünü kontrol etmektedir. Hem in-vitro hem klinik çalışmalarda bu bahsi geçen BDNF ile Ras-MAPK ve PI3K-Akt yollarının bileşenlerinin, stres ve depresyonda azaldığı ve antidepresan tedavilerle arttığı gösterilmiştir (175).

BDNF'nin sinir sistemi üzerine düzenleyici rolü göz önüne alındığında, vitiligo hastalarının sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir çalışmada serum BDNF seviyelerinin vitiligo hastalarında düşük bulunmuş olması, vitiligonun nörohumoral teorisini destekleyecek kanıt sunmaktadır. Yukarıda ilişkili durumlarda da belirtildiği gibi vitiligolu hastalarda yüksek oranda çeşitli psikiyatrik bozukluklar mevcuttur. Komorbid psikiyatrik bozukluğu olmayan ilk atak vitiligo hastalarının BDNF seviyelerinin incelendiği çalışmada, serum BDNF seviyeleri yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük sonuçlanmıştır. Bu nedenle, vitiligolu hastaların çeşitli psikososyal bozukluğa yatkınlığının sağlıklı bireylerden daha fazla olabileceği yorumu yapılmıştır. Çalışma sonucunda BDNF'nin vitiligolu hastalarda psikosomatik hastalık için bir biyobelirteç olabileceği görüşü öne sürülmüştür (15). Vücutta çoğu dokuda üretilmesi, stres, gıda alımı, egzersizle serum seviyesinin değişmesi BDNF'nin tanısal bir belirteç olarak kullanılmasına engel olmaktadır ve bu değişikliklerin altta yatan mekanizması hala net olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca BDNF seviyesi psikiyatrik,

nörodejeneratif hastalıkların yanı sıra alt solunum yolu enfeksiyonu gibi diğer hastalıklardan etkilendiği için non-diagnostiktir (176).

BDNF'nin stres tarafından modüle edildiği yıllar önce gösterilmiş (177) ve bu tarihten sonra stresin BDNF sistemi üzerindeki etkisini gösteren kanıtlar sunulmuştur. Epidemiyolojik çalışmalarla yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan stresli olayların depresyona neden olabileceği gösterilmiştir (178). Yapılan hayvan deneylerinde, doğum sonrası anneden 24 saat ayrılma gibi güçlü stresör faktörlere maruziyetin kobay hipokampusünde BDNF seviyesinde düşüklüğe neden olduğu gösterilmiş (179) ancak gebelik sırası ve erken postpartum dönem daha uzun süreli manipülasyonları aynı bölgede önemli bir farklılık oluşturmamıştır (180). Bu durumdan farklı olarak kortikal düzeyde meydana gelen yanıtlarda manipülasyonun uzunluğu, ne zaman yapıldığından daha önemli görünmektedir. Doğum öncesi stresin yanı sıra tekrarlanan maternal ayrılığın yetişkin korteksinde BDNF seviyesinde önemli azalmaya neden olurken (180), tek bir sefer anneden uzaklaştırılan kobayların korteksinde BDNF ifadesinde belirgin bir azalma izlenmemiştir (179). BDNF ifadesi yetişkinlikte de stresten etkilenmektedir ancak nihai sonuç özellikle stresin süresi ve stresöre maruziyetin devamlılığı gibi faktörlere de bağlıdır (181).

Vitiligo hastalarda depresyon üzerinde BDNF etkisinin araştırıldığı çalışmada BDNF, VASI skoru ile anlamlı bir korelasyon göstermemiş olup VIDA skoru ile anlamlı bir negatif korelasyon göstermiştir. Vitiligo aktivitesi ile BDNF arasındaki bu negatif korelasyon, BDNF düşüşünün ve dolayısıyla depresyonun vitiligo hastalık şiddeti veya aktivitesi üzerindeki yıkıcı etkisini yansıtmaktadır (182).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun (30.03.2023 tarih, B.30.2.ATA.0.01.00/218 sayılı yazı, Toplantı Sayısı: 02 Karar No: 77) onayı alınarak Helsinki Bildirisi, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamalarına uygun şekilde gerçekleştirildi.

3.2. Finansal Destek

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler Koordinatörlüğü tarafından desteklendi. (Proje kodu: TTU-2023-13237)

3.3. Çalışma Tasarımı ve Olgu Seçimi

Çalışmamız olgu-kontrol türünde kesitsel bir çalışmadır. Çalışma 01 Mart 2023- 01 Ocak 2024 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğinde gerçekleştirildi. Vitiligo tanısı konulan 90 gönüllü vaka grubuna ve sosyodemografik özellikleri benzer vitiligosu olmayan 90 gönüllü kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce örneklem büyüklüğü her bir grup için 90, toplam katılımcı sayısı 180 olarak belirlendi. Çalışmada minimum örneklem büyüklüğü saptanırken, %5 hata payı ve %90 güç ile saptanan 0.5 standart etki büyüklüğü esas alındığında farkın istatistiksel olarak anlamlı çıkması için minimum örneklem genişliği her grup için 86 olarak hesaplandı. (Serdar, Ceyhan Ceran et al. "Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies." *Biochemia medica* vol. 31,1 (2021): 010502. doi:10.11613/BM.2021.010502). Ölçek puanlarının doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi, olası hasta kaybı, çalışma dışı kalma gibi durumlar göz önünde bulundurularak her bir grup için 90 katılımcı toplamda 180 katılımcı olacak şekilde çalışma tasarlandı.

Tüm katılımcılar, çalışmaya dahil edilmeden önce çalışma hakkında bilgilendirildi. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu tüm gönüllüler ve araştırmacı tarafından imzalandı (EK-1, EK-2).

3.3.1. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

3.3.1.1. Vitiligo Grubunda Çalışmaya Alınma Kriterleri

- ≥ 18 -75 yaş vitiligo tanısı almış olmak
- Beck Depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği, Duygu Düzenleme Güçlükleri Ölçeği (DDGÖ) sorularını anlayarak yanıt verebilecek algı gücüne sahip olmak
- Gönüllü olur formuna olur vererek araştırmada olmayı kabul etmek
- Son 3 aydır vitiligo için tedavi almamış olmak

3.3.1.2. Kontrol Grubunda Çalışmaya Alınma Kriterleri

- ≥ 18 -75 yaş vitiligo tanısı olmamak
- Gönüllü olur formunu olur vererek araştırmada yer almayı kabul etmek

3.3.1.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Tüm Gruplar İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Hali hazırda bir psikiyatrik hastalık tanısı almış olmak
- Hali hazırda başka bir dermatolojik hastalığı, nörolojik hastalığı, gebelik veya şiddetli eşzamanlı sistemik hastalık (karaciğer disfonksiyonu, alkolizm, madde bağımlılığı, kanser) sahibi olmak

3.4. Çalışmanın Yöntemi:

3.4.1. Örneklerin Alınması;

Tüm gönüllü olgulardan 8-12 saat gece açlığı sonrasında 08:00-10:00 saatleri arasında venöz kan örneği alındı. Örnekler ön koldan 1 adet jelli serum tüpüne (BD Vacutainer Tube, 5.0 mL, 367955) alındı. Jelli serum tüplerindeki numuneler oda ısısı şartlarında dik pozisyonda 10-20 dk pıhtılaştıktan sonra 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi ve işlem ile serum örnekleri elde edildi. Serum örnekleri NPY ve BDNF ölçümü için ependorflara porsiyonlanıp, biyokimyasal analizler yapılana kadar -80 °C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.4.2. Analitlerin Tayin Yöntemi;

Serum BDNF ve NPY düzeyleri günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün ölçüldü. Serum BDNF ve NPY düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle, "Human BDNF ELISA Kit" (Cat, No:RE2848H, Reed Biontech Wuhan, Çin) ve "Human NPY ELISA Kit" (Cat, No: RE2102H, Reed Biontech, Wuhan, Çin) kullanılarak, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan BDNF ve NPY' ye karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikropate'lere serum ve seri dilüsyonlarla azalan konsantrasyonlarla elde edilen standart çözeltileri konuldu. Örneklerde bulunan BDNF ve NPY molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. BDNF ve NPY için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave edilen 3,3' 5,5- tetra- metil benzidini okside ederek numunelerdeki BDNF ve NPY konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Azalan konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans-

konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki BDNF ve NPY konsantrasyonu pg/mL cinsinden hesaplandı.

Belirtilen bu parametrelerin analizi Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda yapıldı.

3.4.3. Kullanılan Araç ve Gereçler:

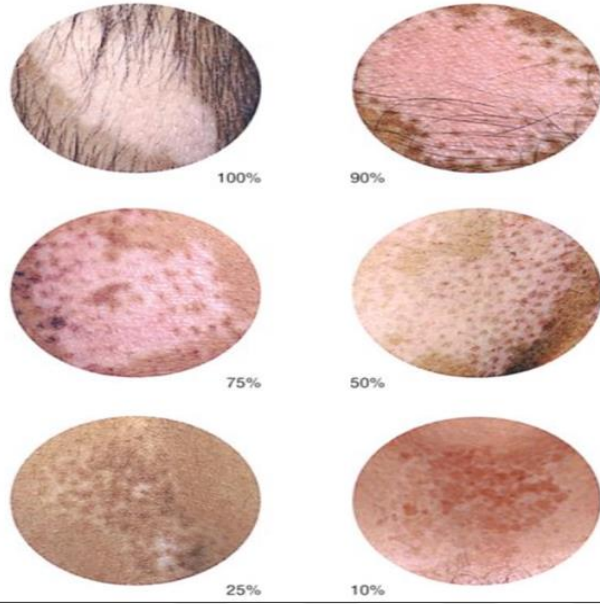
Tüm katılımcıların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, medeni durumu, eğitim düzeyi, gelir durumu) ve ek hastalıkları bir veri formuna kaydedildi (Ek-2). Tüm vitiligo hastalarına vitiligo hastalığını doğrulamak amacıyla klinik bakı yanı sıra karanlık ortamda Wood ışığı (Woodlamp 220/240 V, Seri No:071395) muayenesi uygulandı. Tüm vitiligo tanılı hastalarda VASI ve VIDA skorları hesaplandı. Tüm katılımcılara BECK depresyon, BECK anksiyete, Duygu düzenleme Güçlükleri Ölçekleri ve uygulandı (EK-3, EK-4, EK-5)

3.4.3.1. Vitiligo Şiddet ve Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Vitiligo hastalarında hastalık şiddeti Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (VASI) ile değerlendirildi. VASI skoru hesaplanırken vücut yüzeyi eller, üst ekstremiteler (eller hariç), gövde, alt ekstremiteler (ayaklar hariç), ayaklar, gövde, baş ve boyun olmak üzere bölgelere ayrılır. Her vücut bölgesinin vitiligo tutulumunun yüzdesini hesaplamak için 'el ünitesi' yöntemi kullanılır. Bir el ünitesi, hastanın kendi elinin palmar alanı ve parmaklarının volar bölgesinin tamamından oluşur ve vücut yüzey alanının %1'i olarak kabul edilir. Her vücut bölgesi için VASI, el ünitesi ile hesaplanan vitiligolu alanın ölçülen her el ünitesi ile vitiligolu alan içerisindeki rezidüel depigmentasyon oranıyla çarpılır. Rezidüel depigmentasyon oranları Tablo 3.1'de gösterildi.

Tablo 3.1. VASI Skorunda Kullanılan Rezidüel Repigmentasyon Oranları (183)

%	Klinik özellikler
100	Pigment yok
90	Pigmente noktalar var
75	Depigmente alan pigmente alandan fazla
50	Depigmente alan ve pigmente alanlar eşit
25	Pigmente alan depigmente alandan fazla
10	Sadece depigmente noktalar mevcut



Şekil 3.1. VASI Skoru Hesaplamasında Kullanılan Rezidüel Depigmentasyon Oranlarının Klinik Görünümü (183)

Hastalarda vitiligo aktivitesini değerlendirmek için, vitiligonun zaman içerisindeki aktivitesini değerlendiren aktivite skoru (VIDA) kullanıldı. Yeni depigmente lezyon çıkışı veya mevcut depigmente lezyonun boyutunun artması durumunda hastalık aktivitesi var kabul edilir (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Vitiligo Hastalık Aktivite Skoru (VIDA)(184)

Derece	Hastalık aktivitesi	Aktivite
+4	≤6 hafta	Aktif
+3	6 hafta-3 ay	Aktif
+2	3-6 ay	Aktif
+1	6-12 ay	Aktif
0	≥1 yıl stabil	Stabil
-1	Stabil ve spontan repigmente olmakta	Stabil

3.4.3.2 Katılımcılarda Depresyon, Anksiyete ve Duygu Düzenleme Güçlüğü'nün Değerlendirilmesi

Tüm katılımcılarda depresyon, Beck Depresyon Ölçeği (BECK-D) ile değerlendirildi. BECK-D sağlıklı ve psikiyatrik hasta gruplarına uygulanan, kendini değerlendirme ölçeğidir. Amacı depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmektir. Toplam 21 kendini değerlendirme ölçeği içeren bu form, dördümlü Likert

tipi ölçüm sağlar. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilir. Puanlamada 0-9 minimal, 10-16 hafif, 17-29 orta, 30-63 şiddetli olarak değerlendirilir. Toplam puanın yüksek olması depresyon şiddetinin yüksekliğini gösterir.

Tüm katılımcılarda anksiyete, Beck Anksiyete Ölçeği (BECK-A) ile değerlendirildi. Uluslararası geçerliliği olan ve anksiyete düzeyini ölçmek için kullanılan bir testtir. Amacı tanı koymaktan çok tarama olan 21 soruluk bir ölçektir. Her soruya hiç, hafif, orta, ciddi olmak üzere dört seçenekten biri cevap olarak verilir. Hiç seçeneği 0, hafif seçeneği 1, orta seçeneği 2, ciddi seçeneği 3 puandır. 8-15 puan arası hafif anksiyete belirtileri, 16-25 puan arası orta anksiyete belirtileri, 26-63 puan arası şiddetli düzeyde anksiyete belirtileri olarak kategorize edilir.

Ayrıca tüm katılımcılara Duygu Düzenleme Güçlükleri Ölçeği uygulandı. Otuz altı maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Klinik ve güncel açıdan duygu düzenlemesiyle ilgili anlamlı güçlükleri değerlendirir. 5'li Likert tipi bir ölçek olup, 1; hiçbir zaman, 2; bazen, 3; yarı yarıya, 4; çoğu zaman, 5; her zaman seçeneklerinde uygun olan seçenek belirtilerek katılımcıların kendilerine sunulan ifadelerin sıklığı değerlendirmeleri istenmektedir. Otuz altı sorudan oluşan ölçeğin altı alt ölçeği bulunmaktadır: Farkındalık, açıklık, kabullenmeme, stratejiler, dürtü, hedefler. Yüksek puanlar, duygu düzenleme güçlüğüne göstermektedir.

Ölçeğin Türkçe geçerliliği Rugancı ve ark. tarafından yaşları 19 ile 31 arasında değişen, 207'si kadın 122'si erkek toplam 338 üniversite öğrencisi üzerinde 2012 yılında yapılmıştır. Cronbach alfa katsayısı toplam ölçek için .93 ve alt ölçekler için .80 ile .89 arasında değişmekteydi. Bizim çalışmamızda Cronbach Alpha katsayıları toplam ölçek hasta ve kontroller için sırasıyla .91 ve .90; alt ölçekler hasta ve kontrol için sırasıyla .27 ile .91 ve .15 ile .90 arasında değişmekteydi. Açıklık alt parametresi için Guttman yarıya bölme güvenilirlik katsayısı .60 bulundu. (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. DDGÖ Cronbach Alpha Analizi

	Hasta	Kontrol
Farkındalık	.64	.75
Açıklık	.27	.15
Kabullenmeme	.87	.83
Stratejiler	.84	.85
Dürtü	.76	.85
Hedefler	.76	.72
Total	.91	.90

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanıldı. Kategorik veriler 2x2 gözlerde Pearson KiKare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel (non-parametrik) veriler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla gruplarda ise Kruskal-Wallis Testi kullanıldı ve anlamlı çıkan sonuçlar için Post-Hoc analiz yapıldı. Beck-D, Beck-A, DDGÖ, Serum NPY ve BDNF değerleri hasta ve kontrol gruplarında normal dağılmadığı için non-parametrik değerlendirme yapıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Popülasyonunun Özellikleri

Doksan gönüllü vitiligo tanılı hasta, 90 gönüllü kontrol olmak üzere çalışmaya 97'si kadın 83'ü erkek toplamda 180 kişi dahil edildi. Vitiligo hastalarında ortalama yaş 40.83 ± 13.31 iken kontrol grubunda ortalama yaş 40.69 ± 12.85 idi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve medeni durum benzerlik gösterirken; yaşadığı yer, meslek, eğitim düzeyi, gelir düzeyi farklılık göstermekteydi ($p < 0.001$). Çalışma popülasyonunun sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma Populasyonunun Sosyodemografik Özellikleri

		Kontrol (n=90)		Hasta (n=90)		p
		n	%	n	%	
Yaş (Ort±s.s)		40.69 ± 12.85		40.83 ± 13.31		0.940
Cinsiyet	Kadın	48	(53,33)	49	(54,44)	0.881
	Erkek	42	(46,67)	41	(45,56)	
Medeni durum	Evli	65	(72,22)	66	(73,33)	0.206
	Bekar	23	(25,56)	17	(18,89)	
	Boşanmış	2	(2,22)	4	(4,44)	
	Dul	0	(,00)	3	(3,33)	
Yaşadığı yer	Şehir	90	(100,00)	68	(75,56)	<0.001
	Kırsal	0	(,00)	22	(24,44)	
Meslek	Çalışmıyor (Ev hanımı)	7	(7,78)	33	(36,67)	<0.001
	Çalışan	75	(83,33)	48	(53,33)	
	Öğrenci	8	(8,89)	9	(10,00)	
Eğitim düzeyi	Orta öğretim ve altı	7	(7,78)	35	(38,89)	<0.001
	Lise	18	(20,00)	17	(18,89)	
	Yükseköğretim ve üstü	65	(72,22)	38	(42,22)	
Gelir düzeyi	Asgari ücret altı	2	(2,22)	15	(16,67)	<0.001
	Asgari ücret	8	(8,89)	17	(18,89)	
	Asgari ücret üstü	80	(88,89)	58	(64,44)	
Ailede vitiligo öyküsü	Var	1	(1,11)	27	(30,00)	<0.001
	Yok	89	(98,89)	63	(70,00)	
Ek kronik hastalık	Yok	78	(86,67)	60	(66,67)	0.002
	Var	12	(13,33)	30	(33,33)	

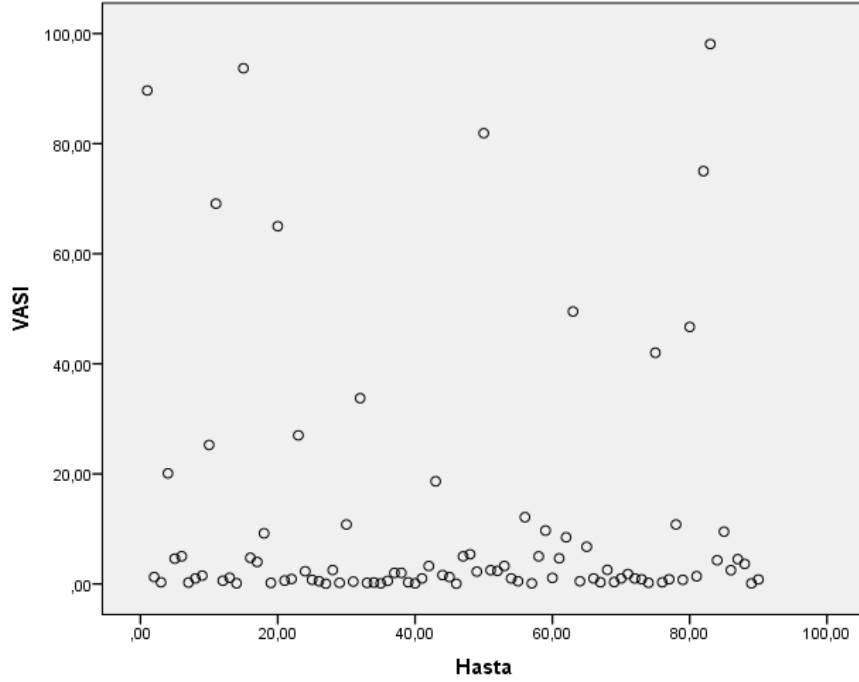
4.2. Çalışmaya Alınan Vitiligo Hastalarının Klinik özellikleri ve Hastalık Şiddeti

Vitiligo hastalarının hepsi non-segmental vitiligoya sahipti. VIDA skoruna göre hastaların %74.4'ünde (n=67) aktif vitiligo varken, %25.6'sında (n=23) hastalık stabil durumdaydı. Vitiligo hastalarının %60'ında yüz, %56.67'sinde akral bölge ve %55.6'sında genital bölge olmak üzere özel anatomik bölge tutulumu mevcuttu. Vitiligo hastalarının ortalama hastalık süresi 6 (0.5-50) yıl, ortalama tanı yaşı 41.5 (19-73) idi. Ortalama VASI skoru 11.34 ± 22.97 , ortalama VASI skoru 1.9 (0.05-98.1) olarak saptandı. Aktif dönemde olan hastaların ortalama VASI skoru 1.8 (0.1-81.9) iken stabil dönemde olan hastaların ortalama VASI skoru 2.0 (0.1-98.1) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.774$). Hastaların %30'u çalışmaya katılmadan 3 ay önceki dönemde topikal veya sistemik tedaviler almıştı (Tablo 4.2). Vitiligo hastalarının VASI skorlarının dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Hastaların %22.22'sinde VASI 10'dan küçüktü.

Tablo 4.1. Vitiligo Hastalarının Hastalık Aktivitesi ve Klinik Özellikleri

		n	%
Hastalık aktivitesi	Aktif	67	(74.44)
	Stabil	23	(25.56)
Yüz tutulum	Yok	36	(40.00)
	Var	54	(60.00)
Genital tutulum	Yok	40	(44.44)
	Var	50	(55.56)
Akral tutulum	Yok	39	(43.33)
	Var	51	(56.67)
VIDA	+4	16	(17.78)
	+3	11	(12.22)
	+2	7	(7.78)
	+1	33	(36.67)
	0	22	(24.44)
	-1	1	(1.11)
VASI ≥ 10		20	(22.22)
VASI < 10		70	(77.78)
Vitiligo için aktif kullanılan tedaviler	Yok	180	(100.00)
Vitiligo için önceden kullanılan tedaviler	Topikal steroid/ fototerapi	54	(30.00)
Hastalık süresi (yıl)*		9.54 ± 10.52	6 (0.5-50)
Tanı yaşı*		40.83 ± 13.38	41.5(19-73)
VASI skoru (%)*		11.34 ± 22.97	1.9 (0.05-98.1)
VIDA skoru*		1.59 ± 1.46	1.0 (-1-+4)

* Ölçümsel veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortalama (minimum-maksimum) ile gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Vitiligo Hastalarının VASI Skorlarının Dağılımı

4.3. Uygulanan Ölçeklere Ait Puanlar ve Gruplar Arası Karşılaştırma

Ortanca BECK-D skoru vitiligo hastalarında 13 (0-47), kontrol grubunda ise 7 (0-35) olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Beck depresyon şiddet skorlarına göre hastalar gruplandırıldığında vitiligo hastalarının %40'ında minimal, %26.67'sinde hafif, %33.33'ünde orta ve şiddetli (orta $n=24$, şiddetli $n=6$) depresyon bulundu. Kontrol grubunda ise %71.11 minimal, %23.33 hafif, %5.56 orta ve şiddetli (orta $n=4$, şiddetli $n=1$) depresyon saptandı. Vitiligo hastalarında kontrol grubuna göre orta ve şiddetli depresyon oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$).

Ortanca BECK-A skoru vitiligo grubunda 7 (0-42), kontrol grubunda ise 4 (0-34) olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Beck Anksiyete Ölçeğine göre vitiligo hastalarının %48.89'unda, kontrol grubunun ise %28.89'unda anksiyete saptandı. Vitiligo hastalarının %22.2'sinde hafif, %26.6'sında orta ve şiddetli anksiyete mevcuttu. Kontrol grubunda ise %18.89 hafif, %10 orta ve şiddetli anksiyete mevcuttu. Buna göre vitiligo hastalarında kontrol grubuna göre orta ve şiddetli anksiyete oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$). (Tablo 4.3).

Ortanca DDGÖ skoru vitiligo hastalarında 75.5 (40-140) iken kontrol grubunda 73.5 (46-148) idi. Total DDGÖ skoru açısından vitiligo ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmezken alt ölçeklerden "Açıklık" skoru vitiligo hastalarında kontrollere göre anlamlı

olarak daha yüksekti ($p=0.011$); diğer alt ölçeklerden ‘‘Farkındalık’’, ‘‘Kabullenmeme’’, ‘‘Stratejiler’’, ‘‘Dürtü’’ ve ‘‘Hedefler’’ açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.3)

4.4. Vitiligo Hastalarında Serum NPY ve BDNF Düzeyleri

Vitiligo hastalarında ortalama serum NPY düzeyi 400.82 (62.41-823.25) pg/mL iken kontrol grubunda ise 110.34 (29.54-263.06) pg/mL olarak bulunmuştu. Ortanca serum BDNF düzeyleri ise vitiligo grubunda 22.6 (20.3-91.37) pg/mL, kontrol grubunda 38.19 (31.72-101.15) pg/mL olarak bulundu. Vitiligo grubunun Serum NPY düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekken, BDNF düzeyi ise anlamlı derecede daha düşük idi ($p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının BECK-D, BECK-A, DDGÖ Skorlarının ve Serum NPY ve Serum BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması

		Kontrol		Hasta		p
		n/Ort±s.s	%/Medyan (Min-Max)	n/Ort±s.s	%/Medyan (Min-Max)	
BECK-D	Minimal	64 ^a	(71.1)	36 ^b	(40.0)	<0,001*
	Hafif	21 ^a	(23.3)	24 ^a	(26.7)	
	Orta ve şiddetli	5 ^a	(5.5)	30 ^b	(33.4)	
BECK-A	Yok	64 ^a	(71.1)	46 ^b	(51.11)	0,018*
	Hafif	17 ^a	(18.9)	20 ^a	(22.22)	
	Orta ve şiddetli	9 ^a	(10)	24 ^b	(26.7)	
DDGÖ	Farkındalık	15±5	15 (6-30)	16±5	17 (6-30)	0.057
	Açıklık	9±3	9 (5-17)	11±4	10 (5-21)	0.011
	Kabullenmeme	11±6	9 (6-30)	12±5	10 (6-30)	0.406
	Stratejiler	14±6	12 (8-38)	16±7	14 (8-36)	0.070
	Dürtü	11±5	10 (6-29)	12±5	11 (6-26)	0.274
	Hedefler	13±4	12 (5-25)	13±4	12 (5-25)	0.590
DDGÖ toplam		76.04±19.52	73.5 (46-148)	80.49±23.07	75.5 (40-140)	0.252
Serum BDNF düzeyi pg/ml		44.88±16.15	38.19 (31.72-101.15)	27.74±14.56	22.6 (20.3-91.37)	<0.001
Serum NPY pg/ ml		117.40±53.21	110.34 (29.54-263.06)	345.53±172.66	400.82 (62.41-823.25)	<0.001
BECK-D		7.49±6.34	7 (0-35)	13.84±9.88	13 (0-47)	<0.001
BECK-A		6.34±7.1	4 (0-34)	10.67±10.2	7 (0-42)	<0.001

*Ki-Kare Testi/ Mann Whitney-U Testi, ^a, ^b: Her bir simge 0.05 anlamlılık düzeyinde farklı olmayan grup kategorilerinin bir alt kümesini ifade etmektedir.

4.5. Cinsiyete Göre Hasta Grubunun BECK-D, BECK-A, DDGÖ ve Serum NPY ve BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması

Ortanca BECK-D skoru vitiligolu kadın hastalarda 16 (1-47), erkek hastalarda ise 9 (0-39) olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.039$). Vitiligolu kadınlarda erkeklere göre Beck Depresyon istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.039$). Beck depresyon ölçeğine göre hastalar gruplandırıldığında kadın vitiligo hastalarının %28.6'sında minimal, %34.7'sinde hafif, %36.7'sinde orta ve şiddetli depresyon mevcuttu (orta $n=14$, şiddetli $n=4$). Erkek hastaların %53.7'sinde minimal, %17.1'inde hafif ve %29.3'ünde orta ve şiddetli depresyon (orta $n=10$, şiddetli=2) saptandı. Kadın vitiligo hastalarında erkek hastalara göre orta ve şiddetli depresyon oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.039$). (Tablo 4.4)

Ortanca BECK-A skoru kadın hastalarda 12 (0-42), erkeklerde ise 5 (0-33) olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Beck Anksiyete Ölçeğine göre kadın hastalarının %63.3'ünde, erkek hastaların ise %31.7'sinde anksiyete saptandı. Kadın hastalarının %18.4'ünde hafif, %44.9'unda orta ve şiddetli anksiyete (orta $n=17$, şiddetli $n=5$) mevcuttu. Erkek hastaların ise %26.8'inde hafif, %4.9'unda orta ve şiddetli anksiyete (orta $n=1$, şiddetli=1) mevcuttu. Buna göre kadın vitiligo hastalarında erkek hastalara göre anksiyete oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$). Kadın hastalarda orta şiddetli anksiyete erkek hastalardan daha yüksek oranda bulundu ($p<0.001$)

DDGÖ skorlarına bakıldığında ise kadınlarda dürtü ($p=0.036$) ve hedefler (<0.001) alt ölçek puanları erkeklere oranla daha yüksekti. Diğer alt ölçekler açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.4).

Ortanca serum NPY düzeyleri kadın cinsiyette 166.73(29.54-823.25) pg/mL, erkek cinsiyette ise 152.7 (35.32-527.9) pg/mL. Ortanca serum BDNF düzeyleri kadın cinsiyette 33.65(20.33-98.65) pg/mL, erkek cinsiyette ise 35.69(20.3-101.15) pg/mL'dir. Kadın ve erkek hasta grupları arasında serum NPY ve BDNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 4.4. Vitiligo Grubunda Cinsiyete Göre Hastaların BECK-D, BECK-A, DDGÖ Skorlarının ve Serum NPY ve Serum BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması

		Kadın		Erkek		P
		n/Ort±s.s	%/Medyan (Min-Max)	n/Ort±s.s	%/Medyan (Min-Max)	
BECK-D	Minimal(1)	14 ^a	(28.6)	22 ^b	(53.7)	0.039*
	Hafif(2)	17 ^a	(34.7)	7 ^a	(17.1)	
	Orta-Şiddetli(3)	18 ^a	(36.7)	12 ^a	(29.3)	
BECK-A	Yok(1)	18 ^a	(36.7)	28 ^b	(68.3)	<0.001*
	Hafif(2)	9 ^a	(18.4)	11 ^a	(26.8)	
	Orta-Şiddetli(3)	22 ^a	(44.9)	2 ^b	(4.9)	
DDGÖ	Farkındalık	16±5	16 (6-30)	16±5	15 (6-30)	0.939
	Açıklık	11±4	10 (5-21)	10±4	9 (5-19)	0.356
	Kabullenmeme	12±5	10 (6-30)	11±6	9 (6-30)	0.142
	Stratejiler	15±6	13 (8-38)	14±7	13 (8-34)	0.256
	Dürtü	12±5	12 (6-29)	11±5	9 (6-26)	0.036
	Hedefler	14±4	13 (5-25)	12±4	11 (5-23)	<0.001
DDGÖ toplam		82,86±21,45	84 (47-130)	77,66±24,85	71 (40-140)	0.189
Serum BDNF düzeyi pg/mL		34.58±17.06	33.65 (20.33-98.65)	38.39±18.14	35.69 (20.3-101.15)	0.626
Serum NPY düzeyi pg/mL		229.74±169.15	166.73 (29.54-823.25)	233.49±174.59	152.7 (35.32-527.9)	0.125
BECK-D		15.57±9.67	16 (1-47)	11.78±9.86	9 (0-39)	0.039
BECK-A		14.12±11.38	12 (0-42)	6.54±6.63	5 (0-33)	<0.001

*Ki-Kare Testi/ Mann Whitney-U Testi, ^a, ^b: Her bir simge 0.05 anlamlılık düzeyinde farklı olmayan grup kategorilerinin bir alt kümesini ifade etmektedir.

4.6.Tüm Katılımcılar ve Hastalarda Depresyon ve Anksiyete Şiddetinin Serum NPY ve Serum BDNF Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Grupların BECK-D ve BECK- A ölçeğine göre şiddet alt sınıflarının serum BDNF ve serum NPY düzeyleri ile karşılaştırılması Tablo 4.5'te verilmiştir. Gruplar total olarak incelendiğinde Beck depresyon ölçeğine göre tüm katılımcıların depresyon düzeyi, minimal (n=100), hafif (n=45) ve orta-şiddetli (n=35) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Depresyon şiddeti arttıkça serum NPY düzeyleri artarken, serum BDNF düzeyleri azalmaktaydı.

Grupların tamamı incelendiğinde Beck anksiyete ölçeğine göre tüm katılımcıların anksiyete düzeyi; yok (n=110), hafif (n=37) ve orta-şiddetli (n=33) olmak üzere 3 gruba

ayrıldı. Anksiyete şiddeti arttıkça serum NPY düzeyleri artarken, serum BDNF düzeyleri azalmaktaydı.

Tablo 4.5. Tüm Gruplarda Depresyon ve Anksiyete Şiddetinin Serum NPY ve Serum BDNF Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Katılımcılar		NPY düzeyi (pg/mL)		BDNF düzeyi (pg/mL)	
		Ortanca (Min-Max)	p	Ortanca (Min-Max)	p
BECK-D	Minimal (n=100)	109.57(29.54-567.89)	<0.001 ^{a,b} 0.0021 ^c	36.78 (20.51-101.15)	0.035 ^a <0.001 ^{b,c}
	Hafif (n=45)	185.18(91.68-591.31)		24.73 (20.43-67.62)	
	Orta-şiddetli (n=35)	326.86(65.37-823.25)		22.00 (20.3-33.9)	
BECK-A	Yok (n=110)	129.38(29.54-591.31)	0.003* <0.001** 0.035***	36.5 (20.43-101.15)	0.015* <0.001** 0.037***
	Hafif (n=37)	180.59 (80.83-567.89)		27.56(20.39-67.62)	
	Orta-şiddetli (n=33)	263.06(65.37-823,25)		22.75(20.3-48.74)	

^ap: minimal ve hafif arasında, ^bp:miminal ve orta-şiddetli arasında, ^cp: hafif ve orta şiddetli arasında
*p: yok ve hafif arasında, **p: yok ve orta-şiddetli arasında, ***p: hafif ve orta-şiddetli arasında

Vitiligolu hastaların BECK-D ve BECK- A ölçeğine göre şiddet alt sınıflarının serum BDNF ve serum NPY düzeyleri ile karşılaştırılması Tablo 4.6’da verilmiştir. Hastalar incelendiğinde Beck depresyon ölçeğine depresyon düzeyi, minimal (n=36), hafif (n=24) ve orta-şiddetli (n=30) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Depresyon şiddeti arttıkça serum NPY düzeyleri artarken, serum BDNF düzeyleri azalmaktaydı.

Vitiligolu hastaların Beck anksiyete ölçeğine göre, anksiyete düzeyi; yok (n=46), hafif (n=20) ve orta-şiddetli (n=24) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Anksiyete şiddeti arttıkça serum NPY düzeyleri artarken, serum BDNF düzeyleri azalmaktaydı.

Tablo 4.6. Vitiligo Hastalarında Depresyon ve Anksiyete Şiddetinin Serum NPY ve Serum BDNF Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Hastalar		NPY düzeyi (pg/mL)		BDNF düzeyi (pg/mL)	
		Medyan (Min-Max)	P	Medyan (Min-Max)	P
Beck depresyon	Minimal (n=36)	171.09(62.41-530.45)	<0.001 ^{a,b} 0.004 ^c	24.94(21.11-91.37)	<0.001 ^{a,b} 0.001 ^c
	Hafif (n=24)	406.55(65.37-567.89)		22.56(20.60-31.97)	
	Orta-şiddetli (n=30)	501.33(156.48-823.25)		21.38(20.3-28.73)	
Beck anksiyete	Yok (n=46)	194.35(62.41-525.68)	<0.001* <0.001** 0.004***	23.47(21.11-91.37)	0.02* <0.001** 0.036***
	Hafif (n=20)	457.83 (174.32-567.89)		22.33(20.77-34.12)	
	Orta-şiddetli (n=24)	517.87(112.24-823.25)		21.59(20.3-23.58)	

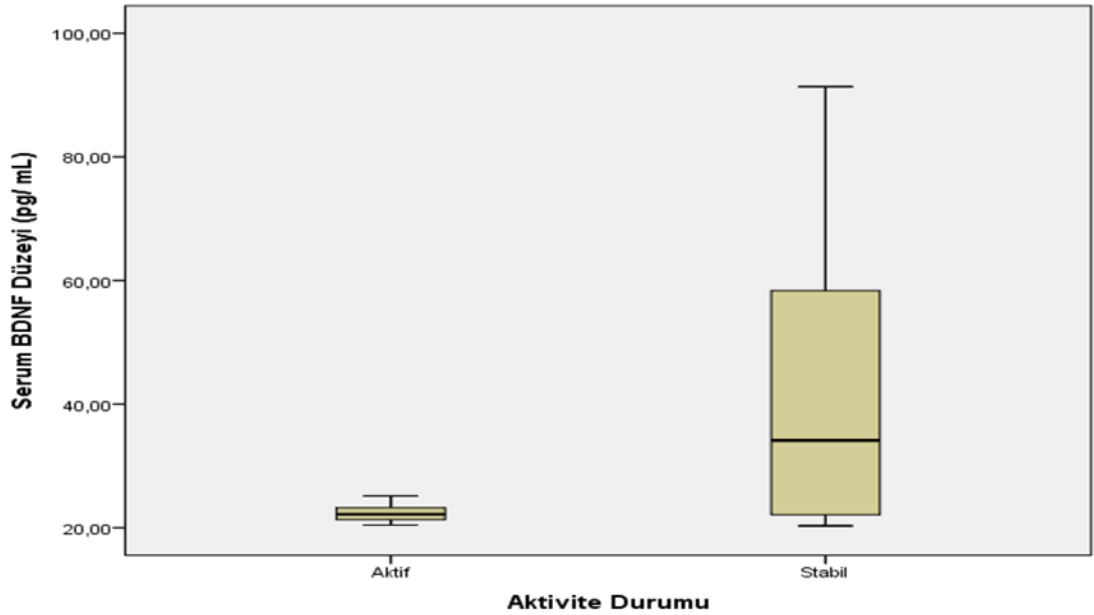
^ap: minimal ve hafif arasında, ^bp:miminal ve orta-şiddetli arasında, ^cp: hafif ve orta şiddetli arasında
*p: yok ve hafif arasında, **p: yok ve orta-şiddetli arasında, ***p: hafif ve orta-şiddetli arasında

4.7. Hastalık Yaygınlığına Aktivitesine Göre Serum BDNF ve NPY Düzeylerinin Belirlenmesi

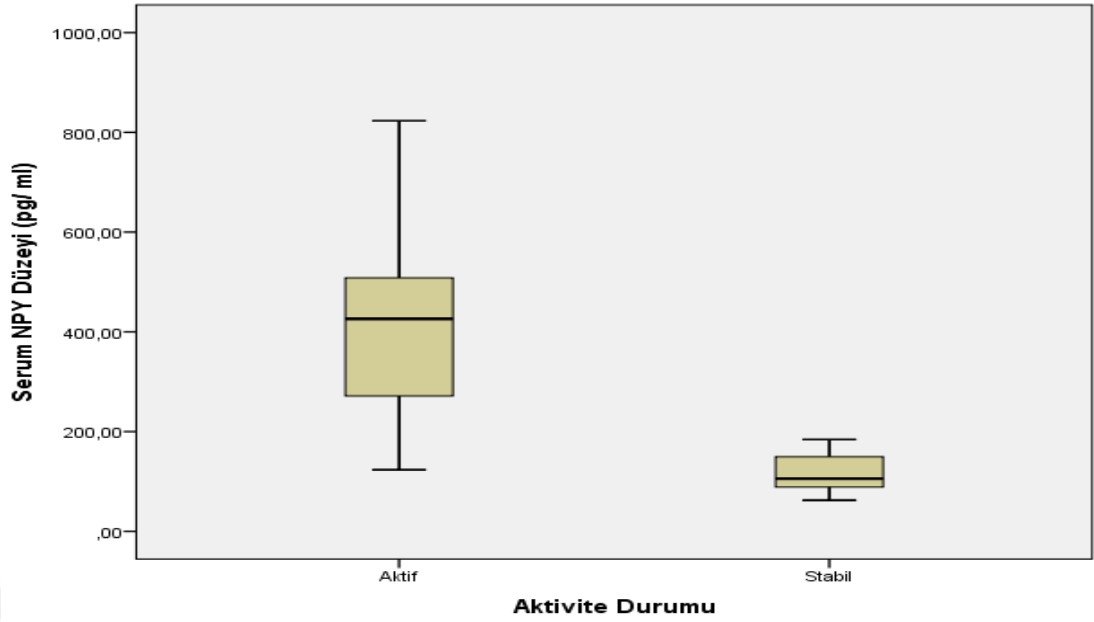
Hastalık aktivitesine göre hastaların serum NPY ve serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.7’de gösterildi. VIDA skoruna göre vitiligo hastaları aktif ve stabil olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Aktif dönemde olan hastaların ortalama serum BDNF ve NPY düzeyleri sırasıyla 22.41 (20.43-28.54) pg/mL ve 425.97 (123.33-823.25) pg/mL idi. Stabil dönemde olan hastaların ortalama serum BDNF ve NPY düzeyleri ise sırasıyla 34.12(20.3-91.37) pg/mL ve 112.57(62.41-498.73) pg/mL idi. Aktif dönemde olan hastaların serum NPY düzeyleri stabil dönemde olan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken, serum BDNF düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi (serum NPY düzeyi için $p<0.001$, serum BDNF düzeyi için $p=0.001$). (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3)

Tablo 4.7. Hastalık Aktivitesine Göre Serum NPY ve Serum BDNF Düzeylerinin Karşılaştırması

	Aktif		Stabil		p
	Ort±s.s	Ortanca (Min-Max)	Ort±s.s	Ortanca (Min-Max)	
Serum NPY düzeyi pg/ mL	398.98±145.44	425.97(123.33-823.25)	189.82±151.94	112.57(62.41-498.73)	<0.001
Serum BDNF pg/ mL	22.60±1.65	22.41(20.43-28.54)	42.69±23.12	34.12(20.3-91.37)	0.001



Şekil 4.2. Hasta grubunda VIDA skoruna göre hastalık aktivite durumu ile serum BDNF düzeyi arasındaki ilişki



Şekil 4.3. Hasta grubunda VIDA skoruna göre hastalık aktivite durumu ile serum NPY düzeyleri.

4.8. Vitiligo Grubunda DDGÖ Alt Ölçekleri, Serum BDNF ve Serum NPY Düzeyleri ile Hastalık Aktivitesi, Şiddeti, Tanı Yaşı, Hastalık Süresi, Depresyon ve Anksiyete Arasındaki Korelasyon

Serum NPY ve serum BDNF düzeyleri ile VASI, VIDA, hastalık süresi, tanı yaşı, BECK-D, BECK-A ve DDGÖ alt ölçek skorları arasındaki korelasyon tablo 4.8’de gösterilmiştir. Serum NPY düzeyleri ile VASI skoru arasında pozitif yönde, anlamlı ve orta düzeyde bir korelasyon varken, VIDA skoru ile pozitif yönde, anlamlı ve yüksek düzeyde bir korelasyon tespit edildi. Depresyon ve anksiyete skorları ile pozitif yönde, anlamlı ve yüksek düzeyde korelasyon mevcuttu.

Serum BDNF düzeyleri ile VASI skoru arasında anlamlı bir korelasyon mevcut değilken, VIDA skoru ile negatif yönde, anlamlı ve orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu. Beck depresyon ve Beck anksiyete skorları ile negatif yönde anlamlı ve yüksek düzeyde korelasyon mevcuttu.

DDGÖ total skor ile VIDA skoru arasında anlamlı bir korelasyon mevcut değilken, VASI skoru ile pozitif yönde, anlamlı ve düşük düzeyde korelasyon mevcuttu. Korelasyon alt ölçeklerden dürtü ile orta düzeyde, strateji ve hedefler ile düşük düzeyde ilişki göstermekteydi.

DDGÖ total skor ile Beck depresyon skoru arasında pozitif yönde, anlamlı ve orta düzeyde korelasyon mevcuttu. Alt ölçeklerden farkındalık ile düşük düzeyde korelasyon saptanmışken, diğer tüm alt ölçeklerle orta düzeyde korelasyon mevcuttu.

DDGÖ total skor, Beck anksiyete skoru ile pozitif yönde, anlamlı ve orta düzeyde korelasyon göstermekteyken, alt ölçeklerden kabul etmeme, dürtü, strateji ve hedefler ile de orta düzeyde korelasyon göstermekteydi.

Beck depresyon skoru ile VASI ve VIDA skorları arasında pozitif yönde, anlamlı ve orta düzeyde korelasyon mevcuttu. Beck anksiyete skoru ile VASI ve VIDA skorları arasında pozitif yönde, anlamlı ve orta düzeyde korelasyon mevcuttu.

Tablo 4.8 Vitiligo Grubunda DDGÖ, Serum BDNF ve NPY Değerlerinin Hastalık Aktivitesi, Şiddeti, Süresi ve Tanı Yaşı ile Korelasyonu

		VASI	VIDA	Hastalık süresi	Tanı yaşı	BECK-D	BECK-A
Farkındalık	r	0.020	0.043	-0.021	-0.084	0.266	0.143
	p	0.849	0.689	0.845	0.432	<0.001	0.055
Kabul etmeme	r	0.185	0.034	0.106	0.162	0.500	0.411
	p	0.08	0.749	0.321	0.127	<0.001	<0.001
Dürtü	r	0.337	0.063	0.022	0.004	0.566	0.474
	p	<0.001	0.553	0.838	0.971	<0.001	<0.001
Strateji	r	0.218	-0.04	0.109	-0.03	0.602	0.473
	p	0.039	0.711	0.308	0.782	<0.001	<0.001
Açıklık	r	0.009	0.012	-0.06	0.08	0.406	0.263
	p	0.933	0.913	0.575	0.456	<0.001	0.195
Hedefler	r	0.238	0.017	0.077	-0.035	0.486	0.430
	p	0.024	0.870	0.469	0.743	<0.001	<0.001
DDGÖ toplam	r	0.250	-0.012	0.056	0.036	0.654	0.507
	p	0.017	0.913	0.598	0.736	<0.001	<0.001
BDNF düzeyi pg/mL	r	-0.053	-0.646	-0.034	0.04	-0.886	-0.765
	p	0.620	<0.001	0.751	0.705	<0.001	<0.001
Serum NPY pg/ mL	r	0.623	0.750	-0.005	-0.80	0.846	0.729
	p	<0.001	<0.001	0.963	0.455	<0.001	<0.001
BECK-D	R	0.344	0.549	0.280	0.272	-	-
	p	0.02	<0.001	0.456	0.104	-	-
BECK-A	R	0.433	0.632	0.238	0.246	-	-
	p	0.01	<0.001	0.719	0.170	-	-

4.9. Vitiligo Hastalarında Özellikli Anatomik Bölge Tutulumu ile BECK-D, BECK-A, DDGÖ ve Serum NPY ve BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması

Vitiligo hastalarının Beck depresyon, Beck anksiyete durumları ve DDGÖ toplam skoru, serum BDNF ve NPY düzeyleri yüz tutulum varlığı açısından karşılaştırılmıştır. Serum NPY düzeyleri yüz tutulumu olanlarda, yüz tutulumu olmayanlara kıyasla daha yüksek bulundu ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.125$). Yüz tutulumu olanların serum BDNF düzeyleri ise, yüz tutulumu olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.02$) (Tablo 4.9). Her iki grup arasında Beck depresyon sıklıkları, Beck anksiyete sıklıkları ve DDGÖ toplam skorları açısından anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 4.9. Hasta Grubunda Yüz Tutulumu ile BECK-D, BECK-A Durumları ve DDGÖ Toplam, Serum BDNF ve NPY Düzeyi Arasındaki İlişki

		Yüz tutulum				P
		Yok		Var		
		n/Ort±s.s	%/Ortanca (Min-Max)	n/Ort±s.s	%/Ortanca (Min-Max)	
Depresyon	Minimal	16	(44,44)	20	(37,04)	0.280*
	Hafif	7	(19,44)	17	(31,48)	
	Orta	12	(33,33)	12	(22,22)	
	Şiddetli	1	(2,78)	5	(9,26)	
Anksiyete	Yok	21	(58,33)	25	(46,30)	0.534*
	Hafif	7	(19,44)	13	(24,07)	
	Orta	7	(19,44)	11	(20,37)	
	Şiddetli	1	(2,78)	5	(9,26)	
BECK-D		12,75±8,91	15 (0-36)	14,57±10,5	12,5 (1-47)	0,635
BECK-A		9,83±10,79	4,5 (0-41)	11,22±9,85	8,5 (0-42)	0,269
DDGÖ toplam		77.81±23.81	72 (40-130)	82.28±22.61	81(44-140)	0.382
Serum BDNF düzeyi pg/ mL		30.3±16.63	23.37 (20.77-86.71)	26.03±12.87	22.21(20.3-91.37)	0.02
Serum NPY pg/ mL		320.31±185.16	327.68 (62.41-823.25)	362.35±163.39	422.24(65.37-591.31)	0.125

*Ki-Kare Testi/ Mann Whitney-U Testi

Vitiligo hastalarının Beck depresyon, Beck anksiyete şiddeti ve DDGÖ toplam skoru, ortalama serum BDNF düzeyi ve ortalama Serum NPY düzeyleri genital bölge tutulum varlığı açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 4.10). Her iki grup arasında Beck depresyon sıklıkları, Beck anksiyete sıklıkları, DDGÖ toplam skorları ve Serum NPY ve serum BDNF düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 4.10. Hasta Grubunda Genital Bölge Tutulumu ile BECK-D, BECK-A Durumları ve DDGÖ Toplam, Serum BDNF ve NPY Düzeyi Arasındaki İlişki

		Genital tutulum				p
		Yok		Var		
		n/Ort±s.s	%/Ortanca (Min-Max)	n/Ort±s.s	%/Ortanca (Min-Max)	
Depresyon	Minimal	14	(35,00)	22	(44,00)	0.239*
	Hafif	14	(35,00)	10	(20,00)	
	Orta	11	(27,50)	13	(26,00)	
	Şiddetli	1	(2,50)	5	(10,00)	
Anksiyete	Yok	17	(42,50)	29	(58,00)	0.219*
	Hafif	8	(20,00)	12	(24,00)	
	Orta	11	(27,50)	7	(14,00)	
	Şiddetli	4	(10,00)	2	(4,00)	
BECK-D		13,12±8,81	13,5 (1-47)	14,42±10,72	12 (0-39)	0,792
BECK-A		11,92±10,55	11 (0-41)	9,66±9,9	6 (0-42)	0,467
DDGÖ toplam		79.13±21.26	79 (44-123)	81.58±24.58	73 (40-140)	0.646
Serum BDNF düzeyi pg/ mL		27.28±13.94	22.83 (20.33-78.14)	28.11±15.16	22.56 (20.3-91.37)	0.836
Serum NPY pg/ mL		322.82±166.39	311.14 (65.37-546.38)	363.70±177.07	420.99 (62.41-823.251)	0.312

*Ki-Kare Testi/ Mann Whitney-U Testi

Vitiligo hastalarının BECK-D, BECK-A şiddeti ve DDGÖ toplam skoru, ortalama serum BDNF düzeyi ve ortalama serum NPY düzeyleri akral bölge tutulum varlığı açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 4.11). Her iki grup arasında Beck depresyon sıklıkları, Beck anksiyete sıklıkları, DDGÖ toplam skorları ve Serum NPY ve serum BDNF düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

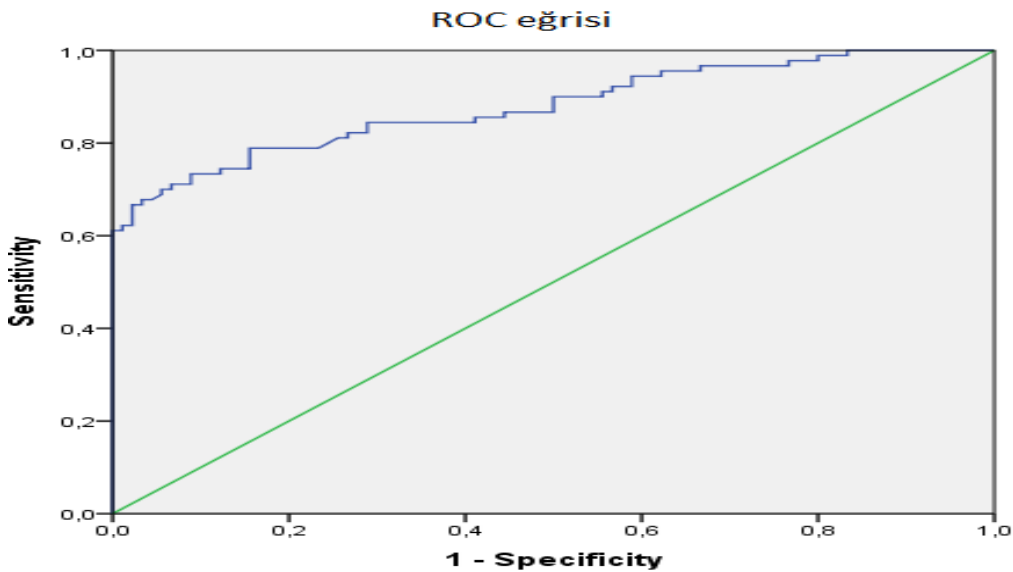
Tablo 4.11. Hasta Grubunda Akral Bölge Tutulumu ile BECK-D, BECK-A Durumları ve DDGÖ Toplam, Serum BDNF ve NPY Düzeyi Arasındaki İlişki

		Akral tutulum				p
		Yok		Var		
		n/Ort±s.s	%/Ortanca (Min-Max)	n/Ort±s.s	%/Ortanca (Min-Max)	
Depresyon	Minimal	16	(41,03)	20	(39,22)	0,950*
	Hafif	11	(28,21)	13	(25,49)	
	Orta	10	(25,64)	14	(27,45)	
	Şiddetli	2	(5,13)	4	(7,84)	
Anksiyete	Yok	17	(43,59)	29	(56,86)	0.669*
	Hafif	10	(25,64)	10	(19,61)	
	Orta	9	(23,08)	9	(17,65)	
	Şiddetli	3	(7,69)	3	(5,88)	
BECK-D		13,18±10,02	12 (0-47)	14,35±9,85	13 (1-39)	0,520
BECK-A		12,1±11,21	11 (0-42)	9,57±9,32	5 (0-41)	0,504
DDGÖ toplam		80.41±22.95	78 (40-130)	80.55±23.39	74 (44-140)	0.741
BDNF düzeyi pg/mL		28.87±15.99	22.94 (20.33-86.71)	26.87±13.44	22.33(20.3-91.37)	0.395
Serum NPY pg/mL		326.82±180.76	323.65(62.41-823.25)	359.84±166.58	418.51 (84.98-591.31)	0.208

*Ki-Kare Testi/ Mann Whitney-U Testi

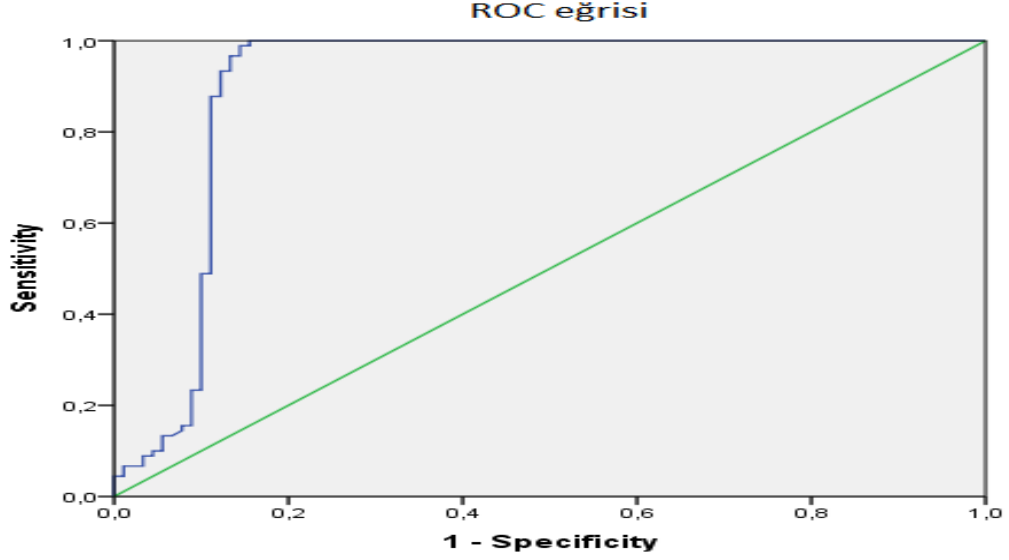
4.10. ROC Analizleri

Vitiligo hastaları ile sağlıklı bireyleri birbirinden ayırt etmede serum NPY düzeyinin cut-off değeri 165.61 (pg/mL) olarak alındığında duyarlılık %79, özgüllük %84 olarak hesaplandı (AUC=0.879, P<0.001 %95 güven aralığı (0.828-0.929)). (Şekil 4.4)



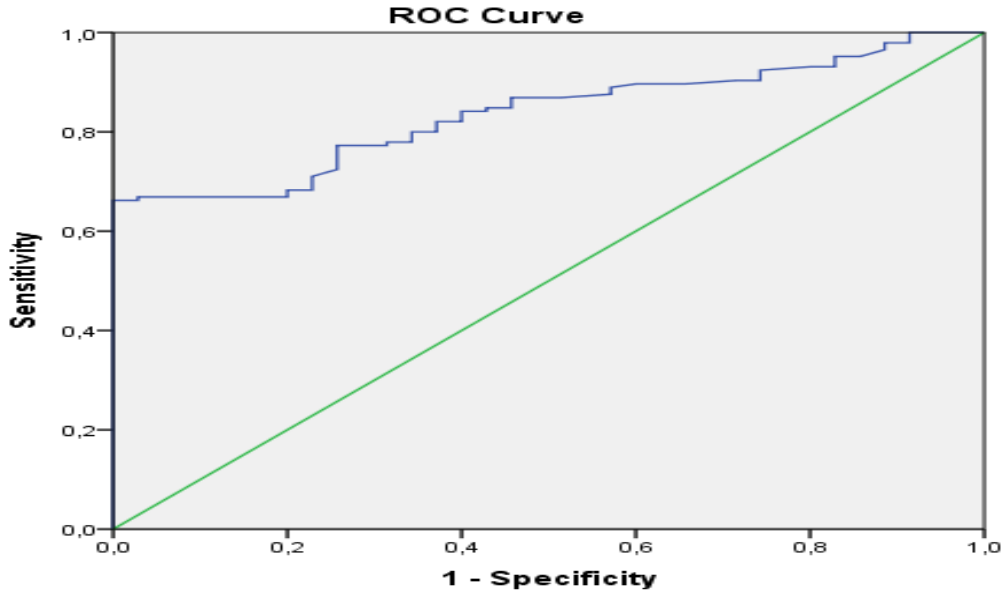
Şekil 4.4. Serum NPY düzeylerinin vitiligo hastalarını belirlemedeki etkinliğinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

Vitiligo hastaları ile sağlıklı bireyleri birbirinden ayırt etmede serum BDNF düzeyinin cut-off değeri 32.19 (pg/mL) olarak alındığında duyarlılık %98, özgüllük %86 olarak hesaplandı (AUC=0.903, $P<0.001$ %95 güven aralığı (0.847-0.959)). (Şekil 4.5)



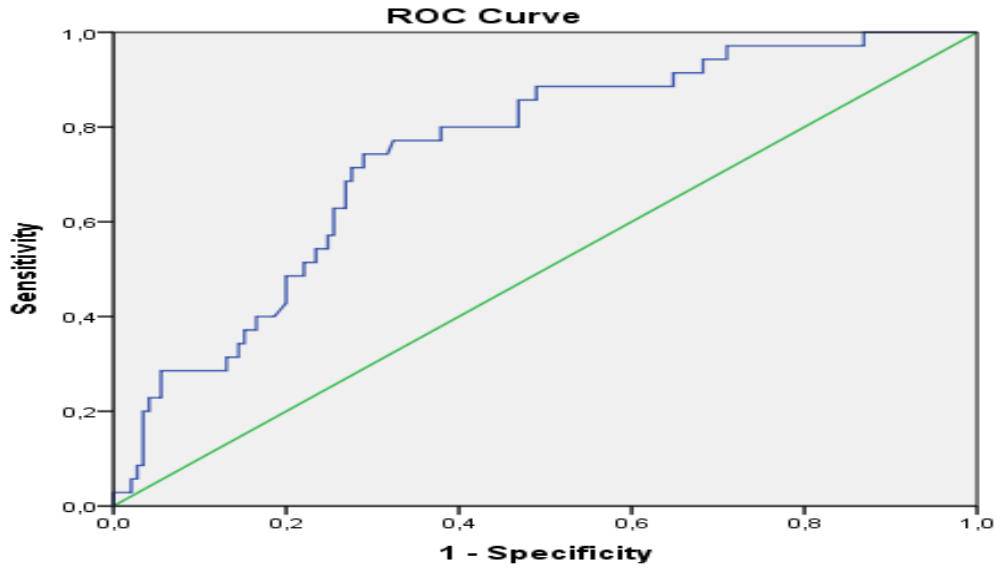
Şekil 4.5. Serum BDNF düzeylerinin vitiligo hastalarını belirlemedeki etkinliğinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

Vitiligo hastalarında depresyon düzeyini belirlemede serum BDNF düzeyinin cut-off değeri 23.4 (pg/mL) olarak alındığında duyarlılık %77, özgüllük %74 olarak hesaplandı (AUC=0.836, $P<0.001$ %95 güven aralığı (0.778-0.894)). (Şekil 4.6)



Şekil 4.6. Vitiligo hastalarında serum BDNF düzeylerinin depresyon hastalarını belirlemedeki etkinliğinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

Vitiligo hastalarında depresyon düzeyini belirlemede serum NPY düzeyinin cut-off değeri 196.53 (pg/mL) olarak alındığında duyarlılık %74, özgüllük %70 olarak hesaplandı (AUC=0.746, $P<0.001$ %95 güven aralığı (0.662-0.831)). (Şekil 4.7)



Şekil 4.7. Vitiligo hastalarında serum NPY düzeylerinin depresyon hastalarını belirlemedeki etkinliğinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

4. TARTIŞMA

Vitiligo, melanositlerin seçici olarak harap edilmesinden kaynaklanan, kazanılmış kronik seyirli bir depigmentasyon hastalığıdır (1). Dünya çapında genel nüfusun %0.5-2'sini etkilemekte ve her yaşta ortaya çıkabilmektedir (2). Prevalans kadın ve erkek cinsiyetlerinde benzer oranlarda görülürken, sosyal olarak daha negatif etkilenmeleri nedeniyle kadınlarda hastane başvurularının daha sık olduğu bildirilmektedir (21, 185). Gözle görünür bir hastalık olması nedeniyle yapılan çalışmalarda hastaların düşük öz saygı, stigmatizasyon, ayrımcılığa maruz kalma, utanç, anksiyete, depresyon, uyum bozuklukları, intihar düşüncesi ve diğer psikiyatrik komorbiditelerle baş etmek zorunda kaldığı raporlanmıştır (106).

Vitiligo ve ruhsal durum arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma olmasına rağmen, depresif bozukluklar ve vitiligonun birlikteliğinin mekanizması tam anlamıyla belirlenememiştir. Depresif bozuklukların esasen vitiligonun benlik saygısı, sosyal statü vb. üzerindeki etkisiyle mi ilgili olduğu yoksa burada da ortak bir mekanizma olup olmadığını araştırmaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. NPY, santralde beynin çeşitli bölgelerinde, periferde deride gerek lokal gerek sinir uçlarından salınarak etkileştiği reseptörüne bağlı olarak homeostazı sağlamak, stres/anksiyete cevabı, sirkadyen ritm, beslenme davranışı gibi çeşitli fonksiyonları bulunan bir peptittir. Deride santral sinir sistemine benzer CRH ve POMC sistemi mevcuttur. Strese yanıt olarak aktive olan bu sistemlerin bir ürünü olan NPY düzeyi, stres/travma ile ilişkili kutanöz ve nöropsikiyatrik hastalıklarda artmış olarak bulunmuştur (13). BDNF; snaptik plastisite, nöral büyümede rol oynayan önemli bir sinyal faktördür. Bu özelliği nedeni ile nöropsikiyatrik hastalıklarla çalışılmış ve özellikle majör depresif hastalık için iyi bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür. Bunun yanında deri homeostazı, epidermal keratinosit ve melanositlerin proliferasyonu ve hayatta kalması üzerinde düzenleyici rolleri vardır. Stres ile sinir büyüme faktörü (NGF) düzeyinin artışı, derideki sinirlerden nörotrofinlerin salınımını ve aynı zamanda proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır (15). Literatüre baktığımız zaman vitiligolu hastalarda NPY ve BDNF'nin depresyon ve anksiyete ile ilişkisini eş zamanlı araştıran bir çalışma olmadığından çalışmamızda vitiligo ile depresyon ve anksiyete arasında ortak bir mekanizmanın varlığını, NPY ve BDNF belirteçlerini kullanarak araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda daha önceki çalışmalara benzer şekilde vitiligo hastalarında depresyon ve anksiyete kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulundu (4, 5, 186). Serum düzeyi bakılan belirteçlerden BDNF, vitiligo grubunda anlamlı olarak daha düşük, NPY de anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu. Bu bulgular da literatürdeki verileri desteklemektedir (13-

15, 46, 47). Çalışmamızda ilk kez literatürden farklı olarak vitiligo hastalarında serum NPY düzeyinin depresyon ve anksiyete şiddeti ile ilişkili olduğu gösterildi.

NPY'nin vitiligo etiyopatogenezindeki rolü nöro-immuno-kutanöz teori ile açıklanmaya çalışılmıştır (46, 47, 187). Deriyi uyaran sinir lifleri ve sonlanmaları, çeşitli faktörlerle NPY dahil olmak üzere birçok proinflamatuvar nöropeptit sentezler. Bu nöropeptitlerin salınımı ile prostaglandinler, endotelin, nitrik oksit gibi efektör moleküller nörojenik enflamasyona yol açar (188). NPY deride lokal olarak sinir uçlarından salınıp lökositler üzerindeki reseptörlerine bağlanarak immünolojik fonksiyon değişikliklerine yol açabilmektedir (189). NPY'nin antijen spesifik T-helper hücrelerden IL-2 ve IFN-gamma salınımını uyarabildiği immünohistokimyasal boyalarla da gösterilmiş ve böylece melanosit yıkımında hücrel immünolojik mekanizmaların rol oynadığı öne sürülmüştür (37). İmmünolojik mekanizmaların yanı sıra nonimmünolojik iki mekanizma ile de melanosit harabiyeti gösterilmiştir. Birincisi dermal sinir sonlanmalarının yakın teması ve NPY'nin lokal etkisi ile direkt, ikincisi NPY'nin uyardığı ve melanosit büyümesi üzerinde inhibitör etki gösteren sitokinler üzerinden indirekt mekanizmalardır (49). Bu mekanizmalar göz önüne alınarak NPY'nin immunopatogenezin daha çok sorumlu tutulduğu non-segmental vitiligoda ve nöral patogenezin daha çok sorumlu tutulduğu segmental vitiligoda melanosit yıkımında rol oynayabileceği yorumu yapılmıştır (47).

Anderson ve ark.'nın çalışmasında NPY düzeyinin depigmente lezyon derisinde ve dolaşımında arttığı belirtilmiştir (13). Lazarova ve ark.'nın çalışmasında, sağlıklı kontrollere kıyasla vitiligo hastalarının lezyonel ve marjinal derisinin NPY pozitif sinirler ile innerve edildiği, NPY'nin depigmentasyonla ilişkili olduğu ve vitiligo için nöronal belirteç olarak düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (187). Tu ve ark.'nın çalışmasında vitiligo hastalarının lezyonel ve nonlezyonel derisinden izole edilen doku sıvısından artmış NPY düzeyleri belirtilmiştir (47).

NPY'nin stres ve depresyondaki rolü oldukça komplekstir. Kronik strese bağlı olarak aktif hale gelen HPA aksı ürünlerinden CRH'nin mikroglia ve astrositleri aktive etmesi ile proinflamatuvar sitokinlerin salınımı nöroinflamasyona neden olur. Yine HPA aks aktivitesi sonucu devamlı glukokortikoidlere maruz kalan nöronlarda atrofi ve kayıp izlenir. Böylece negatif feed-back kesintiye uğrar ve glukokortikoidlerin seviyesi yüksek kalır. Hem nöroinflamasyon hem yüksek glukokortikoid maruziyeti depresyona neden olabilmektedir (127). Bu mekanizmalar göz önüne alındığında CRH antagonisti gibi çalışan NPY ile depresyon arasındaki ilişkiler çeşitli preklinik ve klinik çalışmalarla belirlenmeye çalışılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur. NPY'nin strese yanıtı daha önce de bahsedildiği gibi stres türü, süresi, incelenen beyin bölgesi ve NPY ölçüm zamanı gibi faktörlere bağlıdır. Çalışmamızda

literatürde çoğunluğa uygun şekilde depresyon şiddeti arttıkça, serum NPY düzeyi artmış olarak bulundu.

Çalışmamızda vitiligo hastalarında depresyon yatkınlığı oluşturabilecek duygu düzenleme güçlüklerini değerlendirmek amacıyla DDGÖ ölçeği kullanıldı. Toplam DDGÖ skoru vitiligo ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak farklı değildi. DDGÖ alt skorlarından açıklık skoru kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekken; farkındalık, hedefler, strateji, dürtü, kabullenmeme alt ölçek skorları ile anlamlı farklılık yoktu. Buna göre vitiligo hastalarının kontrol grubuna kıyasla olumsuz duyguları deneyimlerken duygusal tepkilerini daha zor anlamlandırdıkları ve daha zor ifade ettikleri söylenebilir. Literatürde çalışmamızla uyumlu şekilde vitiligo hastalarında duygu düzenleme güçlüğü yaşandığı ve bu durumun vitiligo hastalarının depresyona yatkınlık oluşturmada önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (190). Başka bir çalışmada, çocuk vitiligo hastaları ile sağlıklı kontroller arasında duygu düzenlemede farklılık olmadığı bulunmuştur (191).

Çalışmamızda depresyon şiddeti arttıkça serum NPY düzeylerinin artmakta olduğu saptandı. Strese cevap olarak santralden HPA aksının bir ürünü olarak artışı izlenen NPY'nin daha önce belirttiğimiz gibi etkinliği bağlandığı reseptöre göre değişim göstermektedir. İnsan vücudunda en fazla Y1 reseptörü bulunmakta ve bunu azalan sırayla Y2 ve Y5 reseptörleri izlemektedir. Preklinik çalışmalar müdahalelerin etkilenen beyin bölgelerine göre strese cevabın değiştiğini göstermektedir. Yapılan çalışmaların çoğunluğunda, strese cevap olarak serum NPY düzeyi artmakta ve düzeyi artan NPY'nin sayıca daha çok olan Y1 reseptörüne bağlanarak, antidepresan ve anksiyolitik etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (116, 126-128).

Çalışmamızda NPY düzeyleri ile VASI skoru arasında orta düzeyde, VIDA skoru ile ise yüksek düzeyde bir ilişki saptandı. VIDA skoruna göre aktif vitiligosu olanlarda serum NPY düzeyleri stabil vitiligosu olanlara göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti. Benzer şekilde Tu ve arkadaşlarının çalışmasında aktif hastalığı olanların serum NPY düzeyleri stabil hastalığı olanlara göre anlamlı derecede yüksekken, jeneralize tutulumu olanlarda aktif ve stabil dönemde belirgin bir farklılık olmadığı belirtilmiştir. Bu durumun jeneralize vitiligolu hastaların serum NPY düzeylerinin çok yüksek olmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür (47). Chang ve arkadaşlarının çalışmasında aktif vitiligosu olan hastaların serum NPY düzeyleri, stabil hastalara göre daha yüksek seviyelerde bulunmuş ve kamuflaj ile kombine psikoterapi ile NPY düzeylerinde azalma izlenmiştir (9). Laddha ve arkadaşlarının çalışmasında vitiligo gelişmesinde rol oynayan NPY gen polimorfizmlerinin aktif hastalarda stabil hastalara göre, jeneralize tutulumu olanlarda segmental tutulumu olanlara göre daha fazla oranda belirlenmiştir (113). Ayrıca çalışmamızda yüz tutulumu olan vitiligo hastalarında ortalama serum NPY düzeyi, olmayanlara göre daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel

olarak anlamlı değildi. Genital bölge ve akral bölge tutulumu da serum NPY düzeyi ile ilişkili bulunmadı.

NPY'nin dermatolojik hastalıklardaki yerine yönelik, Al'abadie ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında nöronal belirteçleri değerlendirdiği çalışmasında psoriasis hastalarının serum NPY seviyeleri sağlıklı kontrollerle benzer sonuçlanmış, Anderson ve arkadaşlarının deri fizyolojisinde nöropeptidleri araştırdığı çalışmada, ayrıca Reich ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında nöropeptidleri araştırdığı çalışmasında da benzer sonuçlar saptanmıştır (13, 192, 193). Hodeib ve arkadaşlarının atopik dermatit hastalarında nöropeptidleri araştırdığı çalışmasında, atopik dermatit hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum NPY düzeyleri anlamlı derecede yüksekken hastalık şiddeti ile korelasyon göstermemiştir (194). Salomon ve arkadaşlarının atopik dermatit patogenezinde nöropeptidleri araştırdığı çalışmasında, benzer şekilde hastalık alevlenme dönemlerinde serum NPY düzeylerinin yüksek olduğu ancak serum NPY düzeylerinin hastalık şiddeti ile anlamlı korelasyon göstermediği belirtilmiştir (195). Gilaberte ve arkadaşlarının çalışmasına göre kutanöz melanomda yüksek serum NPY seviyeleri; metastaz ve vertikal büyüme fazı ile güçlü, tümör proliferasyonu ile zayıf korelasyon göstermiştir (196). Buna karşın Perez ve arkadaşlarının çalışmasında melanom hastalarında düşük serum NPY seviyeleri, artmış metastaz ve tümör proliferasyonu ile korelasyon göstermiştir (197).

Çalışmamızda depresyon düzeyi Beck depresyon ölçeği ile değerlendirildi ve vitiligo hastalarında şiddetli depresyon oranı literatürle benzer şekilde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Vitiligo hastalık şiddeti ve aktivitesi ile depresyon arasında orta düzeyde, pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu. Bu bulgu, vitiligo hastalık şiddeti ve aktivitesi arttıkça depresyona yatkınlığın da artabileceğini, aynı zamanda depresyon şiddeti arttıkça vitiligo hastalık şiddeti ve aktivitesinin de artabileceğini düşündürmektedir. Lai ve ark.'nın yaptığı 2708 vakalık 25 çalışmanın dahil edildiği gözlemsel çalışmalardan oluşan meta-analizde; vitiligo hastaları arasında DSM-IV veya ICD kodlarına göre klinik depresyon oranı %12.2-%25.3 arasında raporlanmıştır (6). Ezzedine ve ark.'nın vitiligonun psikososyal etkisine yönelik 168 vakalık literatür taramasında, vitiligo hastalarının %32.6-90'ında psikososyal komorbidite bulunmuş ve çoğunluğu depresyon (%0.1-62.3) ve anksiyetenin (%1.9-67.9) oluşturduğu belirtilmiştir. Psikososyal yük ile ilişkili faktörler kadın cinsiyet, lezyonların görünür bölge veya genital bölgeyi tutması, genç yaş (özellikle <30 yaş), geniş yüzey alan tutulumu, bekarlık, hastalık seyrinin uzun olması, düşük eğitim düzeyi (lise ve daha düşük düzey), pozitif aile öyküsü, işsizlik ve yüksek sosyoekonomik durum olarak belirtilmiştir (5).

Çalışmamızda kadın hastalarda erkek hastalara kıyasla depresyon ve anksiyete düzeyi anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca duygu düzenleme gücü alt skorlarından dürtü ve hedefler kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulundu. Bu durum, kadınların erkeklere kıyasla duygusal baskı altında anlık tepkilerini kontrol etmekte daha çok zorlandığını, dikkatlerini kolaylıkla toplayamadığını ve hedeflerine ulaşmakta daha zorlanabildiğini göstermektedir. Kadınlarda erkeklere kıyasla serum BDNF düzeyleri daha düşük ve serum NPY düzeyleri daha yüksekti ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kadınlarda erkeklere kıyasla serum BDNF düşüklüğü ve serum NPY yüksekliğinin, depresyon ve anksiyete şiddetinin kadınlarda daha yüksek olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Kussainova ve ark.'nın çalışmasında serum BDNF seviyesi vitiligo hastalarında her iki cinsiyette de benzerdi (14). Literatürde vitiligoya neden olabilecek NPY gen polimorfizmleri kadınlarda daha yüksek olarak bildirilmiştir (113). Nahvi ve arkadaşlarının NPY sisteminin cinsiyete bağlı farklılıkları ve stresle ilgili hastalıklara etkisi üzerine yaptığı çalışmasında, kadınlarda daha düşük NPY ve Y1R yoğunluğu, stresle ilişkili bozukluklara daha yüksek duyarlılık ile sonuçlanırken, erkeklerde daha yüksek NPY seviyeleri, stres tepkilerini düzenlemede daha etkili bir rol oynamakta olacağı yorumu yapılmıştır (198). Çeşitli çalışmalar, çalışmamızla uyumlu şekilde vitiligosu olan kadın hastaların daha fazla anksiyeteye yatkın olduğunu göstermişken (4, 5, 14, 199) başka bir çalışmada kadın ve erkek cinsiyetleri arasında anksiyeteye yatkınlık açısından anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmiştir (200). Yine çalışmamızla uyumlu şekilde vitiligo tanılı kadınların erkeklere kıyasla depresyona daha fazla yatkın olduğunu belirten çalışmaların (4, 186) yanı sıra kadın ve erkek cinsiyetleri arasında depresyona yatkınlık açısından farklılık olmadığını belirten bir çalışma da mevcuttur (200). Literatürde vitiligo hastalarının duygu düzenleme gücünü cinsiyete göre değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda yüz, akral bölge ve genital bölge gibi özel bölge tutulumu olan hastalar ile olmayan hastaların BECK-A, BECK-D, DDGÖ ölçek skorları, serum NPY ve BDNF düzeyleri arasında ilişkiye bakıldı. Yüz tutulumu olan hastalarda serum BDNF düzeyi tutulum olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu. Ancak özel bölge tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında depresyon ve anksiyete oranları açısından bir farklılık saptanmadı. Yüz, el-ayaklar gibi görünür yerde lezyonu olan hastalarda depresyon ve anksiyeteye yatkınlık (201), yaşam kalite endeksinde bozulmalar (202, 203), stigmatizasyona maruz kalma ve kamuflej tedavileri ile yüz güldürücü yanıt alındığı raporlanmıştır (204-207). Literatürde genital bölge tutulumunun varlığının depresyon ve anksiyete ile ilişkisine yönelik yapılan çalışmalarda; genital bölge tutulumunun yaşam kalitesini kötü yönde etkilediği ve depresyon ile psikososyal yük oluşturduğunu belirten çalışmaların (6, 208, 209) yanı sıra başka bir çalışmada, genital bölge tutulumunun varlığı veya yokluğunun kişilerin yaşam kalitesine,

cinsel ve psikolojik durumu üzerinde farklı etkisi olmadığı belirtilmiştir (210). Yapılan bir başka çalışmada ise genital tutulumun anksiyete ile ilişkili olduğu, depresyonla ilişkili olmadığı belirtilmiştir (211).

Çalışmamızda, vitiligo hastalarında şiddetli anksiyete oranının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi. Anksiyete skorları ile VASI ve VIDA skorları arasında pozitif yönde, orta düzeyde anlamlı bir korelasyon bulundu. Bu bulgu, vitiligo hastalık şiddeti ve aktivitesi arttıkça hastaların anksiyete düzeylerinin de artabileceğini, aynı şekilde şiddetli anksiyete yaşayan bireylerde vitiligo şiddeti ve aktivitesinin de artabileceğini düşündürmektedir. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, kadınlarda erkeklere oranla şiddetli anksiyete düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı. Yine ortanca serum NPY düzeyi vitiligolu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksekti. NPY'nin anksiyete patogeneziindeki rolü, bağlandığı reseptörüne göre değişmektedir. Strese yanıt olarak düzeyi artan NPY, santral sinir sisteminde en yaygın olarak bulunan Y1 reseptörüne bağlanarak anksiyolitik etki; Y2 reseptörü ile anksiyojenik etki göstermektedir. Preklinik/klinik çalışmalarda CRH antagonist etkisi ile veya reseptörlerine bağlanarak direkt etkileşim ile anksiyolitik etki göstermiştir (131, 132, 212). Vitiligo hastalarında anksiyete prevalansına yönelik farklı ülkelerden 15 makale ve 1176 hastanın dahil edildiği literatür taraması/ meta-analizlerin sonucuna göre, yaklaşık olarak %4.7-60 hastada anksiyete olduğu belirtilmiş ve bu durumun diğer deri hastalıklarından (psoriasis, ekzema gibi) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı raporlanmıştır. Kadın hastalarda erkek hastalara oranla daha fazla (%47.32 ye %42.4) anksiyete prevalansı belirtilmiştir (4).

Çalışmamızda majör depresif bozukluk başta olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluk için bir belirteç olarak kabul edilen BDNF düzeyi, vitiligo hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Benzer şekilde Yanık ve ark.'nın yaptığı çalışmada serum BDNF düzeylerinin vitiligolu hastalarda sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada ve vitiligo hastalarında Beck depresyon ölçeği skorları ile serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (15). Benzer şekilde Kussainova ve ark.'nın vitiligo hastalarında BDNF ve CRH serum seviyesi ve gen polimorfizmine yönelik çalışmasında, *BDNF rs11030094 SNP* genetik varyasyonunun vitiligo etiyolojisinde rol oynayabileceği ve BDNF'nin serum seviyesinin kontrollere kıyasla düşük olduğu belirtilmiştir (14). Kussainova ve ark.'nın bir başka çalışmasında, vitiligo hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anksiyete ve depresyon oranlarının belirgin yüksekliği serum BDNF düzeylerinin düşük seviyeleri ile birliktelik göstermiştir ancak Depresyon Tarama Anketi (PHQ-9) skorları ile BDNF düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır (213). Çalışmamızda serum BDNF düzeyi ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişkiye

bakıldığında, katılımcılar ve hastalarda anksiyete ve depresyon şiddetinin arttıkça BDNF düzeyinin azalmakta olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulundu. Literatürde Duman'ın çalışmasında kobay farelerinde serum BDNF düzeyi azaldıkça anksiyete davranışında artış belirlenmiş (214). Klinik çalışmalarda benzer şekilde, Levada ve arkadaşları ve Shen ve arkadaşlarının çalışmasında serum BDNF düzeyleri azaldıkça anksiyete şiddeti artmış ve belirteç olarak kullanılabileceği yorumu yapılmıştır (215, 216). Mohammed ve arkadaşlarının kadın patern saç kaybı olan hastalarda serum BDNF düzeyinin rolünü araştırdığı çalışmasında, serum BDNF düzeyi düşüklüğü Beck depresyon ve anksiyete ölçekleriyle negatif korelasyon göstermiştir (217). Farklı olarak Peng ve arkadaşları serum BDNF seviyesi arttıkça depresyon şiddetinin arttığını, self depresyon ölçeği ile negatif korelasyon gösterdiğini (218), Kussainova ve arkadaşlarının vitiligo hastalarında serum BDNF ve CRH düzeyleri ve gen polimorfizmlerini araştırdığı çalışma ile Baba ve arkadaşlarının çocukluk çağı başlangıçlı lupus hastalarında depresyon ve anksiyete ile serum BDNF ilişkisini araştırdığı çalışmada serum BDNF düzeyi ile anksiyete şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (14, 219).

Çalışmamızda aktif vitiligo hastalarında stabil vitiligo hastalarına göre serum BDNF düzeyleri anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Serum BDNF düzeyi ile VIDA skoru arasında negatif yönde anlamlı ve orta düzeyde korelasyon mevcutken, VASI skoru ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı. Benzer şekilde Dawoud ve ark.'nın çalışmasında, vitiligo hastalarında serum BDNF düzeyi belirgin olarak düşük bulunmuş; BDNF düzeyi VIDA skoru ile negatif korelasyon göstermiş ve VASI skoru ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir (182). Buna göre serum BDNF düzeyi azaldıkça hastalık aktivitesinin arttığı ancak hastalık şiddetine yönelik yorum yapılamayacağı söylenebilmektedir. Hoffjan ve arkadaşlarının atopik dermatit hastalarında BDNF gen varyasyonlarını araştırdığı çalışmasında BDNF gen polimorfizminin hastalık patogenezinde rol oynamadığını ancak serum BDNF düzeylerinin hastalık şiddeti için güçlü bir belirleyici olduğunu belirtmiştir (220). Raap ve arkadaşları benzer şekilde atopik dermatit hastalarında psoriasis ve sağlıklı kontrollere kıyasla serum BDNF düzeylerinin daha yüksek olduğunu, serum BDNF düzeyi ile atopik dermatit hastalık şiddeti arasında yüksek korelasyon olduğunu belirtmiştir (221).

Çalışmamızda vitiligo hastalığının şiddeti ile duygu düzenleme güçlüğü arasındaki ilişki incelendi ve iki değişken arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Çalışmamızda DDGÖ ölçeği ile VASI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki. Alt ölçeklerden dürtü, strateji ve hedefler için aynı korelasyon doğrulandı. Diğer alt ölçeklerde ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. Buna göre daha yüksek vitiligo şiddeti, hastaların duygusal baskı altında hedeflerine odaklanmada zorluk yaşamaları ve duygu düzenleme stratejileri geliştirmede

güçlük çekmeleri ile ilişkilendirilmiştir. Cengiz ve arkadaşlarının akne hastalarında yaşam kalitesi ve duygu düzenleme güçlüğünü araştırdıkları çalışmasında, akne hastalarının hastalık şiddeti arttıkça kontrollere kıyasla daha fazla duygu düzenleme güçlüğü yaşadığı ve duygu düzenleme güçlüğü yaşayan kişilerin anksiyeteye daha yatkın olduğu bildirilmiştir (222). Almedia ve arkadaşlarının psoriasis ile duygu düzenleme güçlüğü arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmasında, dürtü kontrolü eksikliğinin psoriasis üzerinde psoriasis hastalık şiddeti ve psikopatolojik semptomlardan bile daha fazla belirleyici olduğunu; duygu düzenleme güçlüğü çeken psoriasis hastalarının, psoriasis şiddeti arttıkça günlük yaşam aktiviteleri ve kişisel ilişkilerinde daha fazla zorlandıklarını belirtmiştir. Başta anksiyete, depresyon ve obsesif-kompulsif semptomları olmak üzere daha fazla sayıda psikopatolojik semptomu olan hastaların, duygu düzenlemede daha fazla zorluk yaşadığı belirtilmiştir (223). Fino ve arkadaşlarının çalışmasında, psoriasis hastalarının hastalık şiddeti ile duygu düzenleme farkındalık alt ölçeği arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Psoriasis hastalarının duygularını tanıma ve hissettiklerini fark etmede daha çok zorlandıkları, bu farkındalık eksikliğinin de duygularını yönetmeyi zorlaştırarak stres, kaygı ve depresyon gibi sorunlara yol açabileceği öne sürülmüştür (224).

Çalışmamızda DDGÖ ölçeği ile depresyon ve anksiyete şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon mevcuttu. Depresyon ve anksiyete şiddeti arttıkça, kişinin duygusal tepkilerini anlamakta, farkında olmakta, hedeflerine yönelmekte ve anlık tepkilerini kontrol etmekte daha fazla zorlanabileceği düşünülmektedir. Literatürdeki çalışmalarda çalışmamızla uyumlu şekilde depresyon ve anksiyete şiddeti arttıkça duygu düzenleme güçlüğü skorlarında artış izlenmektedir. Visted ve arkadaşlarının çalışması, majör depresif hastalığı olan katılımcıların genel duygu düzenleme yeteneklerinin sınırlı olduğunu ve duygusal farkındalık, anlayış, açıklık ve hoşgörü ile ilgili sorunlar yaşadıklarını ortaya koymuştur. Bu nedenle, aktif depresyonu olan bireylerin duyguları tanımlama kapasitelerinin sınırlı olduğunu, duygulara karşı daha az farkındalık gösterdiğini ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında duygusal baskıya daha az tahammül ettiğini belirtmiştir (225). Hua ve arkadaşlarının çalışmasında Çinli işsiz gençler arasında depresyon prevalansının yüksek olduğu ve duygu düzenleme güçlüklerinin depresyon için risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, duygu düzenleme becerilerini geliştirmeyi amaçlayan özel eğitim programları ile olumsuz ruh haliyle etkili bir şekilde başa çıkmalarına yardımcı olabileceği önerilmiştir (226). Fino ve arkadaşlarının hafif şiddetli psoriasis hastaları arasında yaptığı çalışmada düşük yaşam kalitesi endeksi puanına sahip hastaların, yüksek puan alanlara kıyasla duygusal tepkileri kabul etmekte zorlandıkları, baskı altındayken hedeflerine ulaşmakta daha çok sıkıntı yaşadıkları ve olumsuz duygulara karşı ani tepkilerini kontrol etmekte daha fazla zorlandıkları belirtilmiştir. Psoriasis lezyonlarının saçlı deri ve alt ekstremitelerde gibi özellikli bölge tutulumu ile duygu

düzenleme güçlüğü arasındaki anlamlı ilişki, görünür alanlarda tutulumun daha fazla strese neden olabileceğini düşündürmüştür (224). Bütün bu bulgular değerlendirildiğinde vitiligo hastaları depresyon ve anksiyeteye yönelik tedavilerin yanı sıra duygu düzenleme becerilerini geliştirecek eğitimlerden de fayda görebilir.

Çalışmamızda özel bölge tutulumunun depresyon, anksiyete ve serum BDNF ve NPY düzeyleri ile ilişkisine bakıldığında akral ve genital bölge tutulumu olanlarda, olmayanlara göre anlamlı bir farklılık bulunmadı. Yüz tutulumu olanlarda, olmayanlara göre serum NPY düzeyleri yüksek bulundu ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum BDNF düzeyleri ise yüz tutulumu olanlarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Her ne kadar BECK-D ve BECK-A skorları yüz tutulumu olan ve olmayanlarda farklılık göstermese de serum BDNF düzeyinin düşük olması, bu hastalarda daha fazla depresyona yatkınlık olabileceğini düşündürülebilir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, vitiligo hastalarında depresyon ve anksiyete şiddeti ile serum NPY ve BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar depresyon ve anksiyete tanısında serum NPY ve BDNF'nin potansiyel birer biyobelirteç olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir. Ayrıca vitiligo ile depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar arasında henüz tam olarak aydınlatılmamış olan ve neden sonuç ilişkisi tam olarak kestirilemeyen patomekanizmada NPY'nin önemli bir rolü olduğuna işaret ederek gelecekte bu konudaki çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızın birtakım sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlar arasında NPY'nin yalnızca periferik dolaşımda değerlendirilmesi ve BDNF'nin sadece total formunun incelenmesi yer almaktadır. Katılımcı sayısının 90 ile sınırlı olması psikiyatrik ölçek bulgularının genelleştirilmesini kısıtlayabilir. Daha büyük bir örneklem, sonuçların sağlamlığını arttıracaktır. Çalışmanın kesitsel tasarımı neden-sonuç ilişkilerini belirlemede sınırlamalar getirmektedir. Depresyon tanısında altın standart olan klinik görüşme yapılmamıştır. Katılımcıların depresyon ve anksiyete düzeyleri öz bildirimlerine dayandığı için yanlılık riski söz konusu olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

1. Vitiligo hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum NPY düzeyi daha yüksektir.
2. Vitiligo hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum BDNF düzeyi daha düşüktür.
3. Vitiligoda şiddetli depresyon ve anksiyete oranı kontrollere göre daha yüksektir.
4. Vitiligo hastalık aktivitesi arttıkça serum BDNF düzeyleri azalmakta, serum NPY düzeyleri artmaktadır.
5. Vitiligo hastalık şiddeti arttıkça duygu düzenleme güçlüğü yaşanma ihtimali artmaktadır.
6. Depresyon ve anksiyete şiddeti arttıkça duygu düzenleme güçlüğü yaşama ihtimali artmaktadır.
7. Bu bulgular, vitiligo ile depresyon, anksiyete ve NPY arasında bir ilişki olduğunu kuvvetle düşündürmüştür ancak çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan neden sonuç ilişkisinin yönü belirlenememiştir. NPY'nin hem vitiligonun hem de depresyonun etiyopatogenezindeki rolünü ve vitiligo ile depresyon arasındaki nedensellik ilişkisini anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo Lancet 386 (9988): 74–84. 2015.
2. Kyriakis KP, Palamaras I, Tsele E, Michailides C, Terzoudi S. Case detection rates of vitiligo by gender and age. International journal of dermatology. 2009;48(3):328-9.
3. Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo: pathogenesis and treatment. American journal of clinical dermatology. 2001;2:167-81.
4. Kussainova A, Kassym L, Akhmetova A, Glushkova N, Sabirov U, Adilgozhina S, et al. Vitiligo and anxiety: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(11):e0241445.
5. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Jones H, Bibeau K, Kuo FI, Sturm D, et al. Psychosocial effects of vitiligo: a systematic literature review. American Journal of Clinical Dermatology. 2021:1-18.
6. Lai Y, Yew Y, Kennedy C, Schwartz R. Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. British Journal of Dermatology. 2017;177(3):708-18.
7. Hall JM, Podawiltz A, Mummert DI, Jones H, Mummert ME. Psychological stress and the cutaneous immune response: roles of the HPA axis and the sympathetic nervous system in atopic dermatitis and psoriasis. Dermatology research and practice. 2012;2012.
8. Vidal Yucha SE, Tamamoto KA, Kaplan DL. The importance of the neuro-immuno-cutaneous system on human skin equivalent design. Cell proliferation. 2019;52(6):e12677.
9. Chang Y, Zhang S, Zhang W, Li S, Li C. The Efficacy and Psychoneuroimmunology Mechanism of Camouflage Combined With Psychotherapy in Vitiligo Treatment. Frontiers in Medicine. 2022;9:818543.
10. Urpe M, Pallanti S, Lotti T. Psychosomatic factors in dermatology. Dermatologic clinics. 2005;23(4):601-8.
11. Pang S, Wu H, Wang Q, Cai M, Shi W, Shang J. Chronic stress suppresses the expression of cutaneous hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis elements and melanogenesis. PLoS One. 2014;9(5):e98283.
12. Kormos V, Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: from animals to humans. Neuropeptides. 2013;47(6):401-19.
13. Anderson ZT, Dawson AD, Slominski AT, Harris ML. Current insights into the role of neuropeptide Y in skin physiology and pathology. Frontiers in Endocrinology. 2022;13:838434.

14. Kussainova A, Kassym L, Bekenova N, Akhmetova A, Glushkova N, Kussainov A, et al. Gene polymorphisms and serum levels of BDNF and CRH in vitiligo patients. *PLoS one*. 2022;17(7):e0271719.
15. Yanik ME, Erfan G, Albayrak Y, Aydin M, Kulac M, Kuloglu M. Reduced serum brain-derived neurotrophic factor in patients with first onset vitiligo. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2014;2361-7.
16. TB F. Hypomelanosis. *South Med J*. 1964;57:995-1005.
17. Ezzedine K, Lim H, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan C, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment cell & melanoma research*. 2012;25(3):E1-E13.
18. Taïeb A, Picardo M. Vitiligo (clinical practice). *N Engl J Med*. 2009;360(160):9.
19. Tamer E, Ilhan MN, Polat M, Lenk N, Alli N. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. *The Journal of dermatology*. 2008;35(7):413-8.
20. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *The Journal of dermatology*. 2011;38(5):419-31.
21. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview: part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(3):473-91.
22. Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. 2015;3(3):221.
23. Le Poole I, Das P, Van Den Wijngaard R, Bos J, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Experimental dermatology*. 1993;2(4):145-53.
24. Bhatia P, Mohan L, Pandey O, Singh K, Arora S, Mukhija R. Genetic nature of vitiligo. *Journal of dermatological science*. 1992;4(3):180-4.
25. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Research*. 2003;16(3):208-14.
26. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *American journal of human genetics*. 1994;55(5):981.
27. Das S, Majumder PP, Majumdar T, Haldar B, Rao D. Studies on vitiligo. II. Familial aggregation and genetics. *Genetic epidemiology*. 1985;2(3):255-62.
28. Orecchia G, Perfetti L, Malagoli P, Borghini F, Kipervarg Y. Vitiligo is associated with a significant increase in HLA-A30, Cw6 and DQw3 and a decrease in C4AQ0 in northern Italian patients. *Dermatology*. 1992;185(2):123-7.

29. Zamani M, Spaepen M, Sghar S, Huang C, Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, et al. Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. *British Journal of Dermatology*. 2001;145(1):90-4.
30. Taştan HB, Akar A, Orkunoğlu FE, Arca E, İnal A. Association of HLA class I antigens and HLA class II alleles with vitiligo in a Turkish population. *Pigment cell research*. 2004;17(2):181-4.
31. Arcos-Burgos M, Parodi E, Salgar M, Bedoya E, Builes J, Jaramillo D, et al. Vitiligo: complex segregation and linkage disequilibrium analyses with respect to microsatellite loci spanning the HLA. *Human genetics*. 2002;110:334-42.
32. Liu JB, Li M, Chen H, Zhong SQ, Yang S, Du WD, et al. Association of vitiligo with HLA-A2: a meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(2):205-13.
33. Fain PR, Babu SR, Bennett DC, Spritz RA. HLA class II haplotype DRB1* 04—DQB1* 0301 contributes to risk of familial generalized vitiligo and early disease onset. *Pigment cell research*. 2006;19(1):51-7.
34. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Research*. 2007;20(4):271-8.
35. McGregor BC, Katz HI, Doe RP. Vitiligo and multiple glandular insufficiencies. *Jama*. 1972;219(6):724-5.
36. Kovacs S. Vitiligo *J Am Acad Dermatol*, 38 (1998). View in Scopus.647-66.
37. ABDEL-NASER MB, Krüger-Krasagakes S, Krasagakis K, Gollnick H, Orfanos C. Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo. *Pigment Cell Research*. 1994;7(1):1-8.
38. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A Double-blind Randomized Trial of 0.1% Tacrolimus vs 0.05% Clobetasol for the Treatment of Childhood Vitiligo. *Archives of Dermatology*. 2003;139(5):581-5.
39. Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Current opinion in immunology*. 2013;25(6):676-82.
40. Van Den Boorn JG, Konijnenberg D, DelleMijn TA, Van Der Veen JW, Bos JD, Melief CJ, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(9):2220-32.
41. Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen J-L, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *The Journal of experimental medicine*. 1998;188(6):1203-8.

42. Liu PY, Bondesson L, Löntz W, Johansson O. The occurrence of cutaneous nerve endings and neuropeptides in vitiligo vulgaris: a case-control study. *Archives of dermatological research*. 1996;288:670-5.
43. Bahadır S, Yaylı S. Çocuklarda vitiligo: Epidemiyoloji ve etyoloji. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2006;40(3):81-6.
44. Breathnach AS, Bor S, Wyllie LM-A. Electron microscopy of peripheral nerve terminals and marginal melanocytes in vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology*. 1966;47(2):125-40.
45. Al'Abadie MS, Warren MA, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. Morphologic observations on the dermal nerves in vitiligo: an ultrastructural study. *International journal of dermatology*. 1995;34(12):837-40.
46. Al'Abadie M, Senior H, Bleehen S, Gawkrödger D. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *British Journal of Dermatology*. 1994;131(2):160-5.
47. Tu C, Zhao D, Lin X. Levels of neuropeptide-Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *Journal of dermatological science*. 2001;27(3):178-82.
48. Iyengar B. Modulation of melanocytic activity by acetylcholine. *Cells Tissues Organs*. 1989;136(2):139-41.
49. Yaylı S, Bahadır S, Değer O, Cımşit G, Alpay K. Is there an any role of neuropeptide Y in the etiology of vitiligo? *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2005;39(1):41-5.
50. YAVUZ İH, YAVUZ GÖ. The Pathogenesis of Vitiligo. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2013;5(3):114-25.
51. Dell'Anna ML, Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment cell research*. 2006;19(5):406-11.
52. Görgülü Eraslan A. Vitiligo hastalarında serum melanokortin seviyeleri ve inflamatuvar sitokin düzeylerinin araştırılması: Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi; 2009.
53. Chang W-L, Ko C-H. The Role of Oxidative Stress in Vitiligo: An Update on Its Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Cells*. 2023;12(6):936.
54. Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taieb A. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *British Journal of Dermatology*. 2003;148(1):95-101.
55. Norris A, Todd C, Graham A, Quinn A, Thody A. The expression of the c-kit receptor by epidermal melanocytes may be reduced in vitiligo. *British Journal of Dermatology*. 1996;134(2):299-306.
56. Kundu RV, Mhlaba JM, Rangel SM, Le Poole IC. The convergence theory for vitiligo: A reappraisal. *Experimental dermatology*. 2019;28(6):647-55.

57. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Group VW. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(1):1-13.
58. van Geel N, Speeckaert R, Taieb A, Picardo M, Böhm M, Gawkrödger DJ, et al. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment cell & melanoma research*. 2011;24(3):564-73.
59. Lee DY, Kim CR, Park JH, Lee JH. The incidence of leukotrichia in segmental vitiligo: implication of poor response to medical treatment. *International journal of dermatology*. 2011;50(8):925-7.
60. Gunaabalaji D, Pangti R, Challa A, Chauhan S, Sahni K, Arava SK, et al. Comparison of efficacy of noncultured hair follicle cell suspension and noncultured epidermal cell suspension in repigmentation of leukotrichia and skin patch in vitiligo: a randomized trial. *International journal of dermatology*. 2020;59(11):1393-400.
61. Grimes PE. Vitiligo: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. U: UpToDate, Waltham, MA Pristupljeno. 2017;27.
62. Cohen BE, Mu EW, Orlow SJ. Comparison of childhood vitiligo presenting with or without associated halo nevi. *Pediatric Dermatology*. 2016;33(1):44-8.
63. Zeff RA, Freitag A, Grin CM, Grant-Kels JM. The immune response in halo nevi. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;37(4):620-4.
64. van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Pals S, Weening J, Das P. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. *Laboratory investigation*. 2001;81(8):1061-8.
65. Albert DM, Wagoner MD, Pruett RC, Nordlund JJ, Lerner AB. Vitiligo and disorders of the retinal pigment epithelium. *The British Journal of Ophthalmology*. 1983;67(3):153.
66. Wagoner MD, Albert DM, Lerner AB, Kirkwood J, Forget BM, Nordlund JJ. New observations on vitiligo and ocular disease. *American journal of ophthalmology*. 1983;96(1):16-26.
67. Park S, Albert DM, Bolognia JL. Ocular manifestations of pigmentary disorders. *Dermatologic clinics*. 1992;10(3):609-22.
68. Tosti A, Bardazzi F, Tosti G, Monti L. Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987;17(2):230-3.
69. Ezzedine K, Le Thuaud A, Jouary T, Ballanger F, Taieb A, Bastuji-Garin S. Latent class analysis of a series of 717 patients with vitiligo allows the identification of two clinical subtypes. *Pigment cell & melanoma research*. 2014;27(1):134-9.
70. Pala, E. Vitiligolu Hastalarda Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi Uygulanarak Yaşam Kalitesinin Etkilenme Derecesinin Belirtilmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık

Tezi, 2009, Erzurum (Danışman: Doç. Dr. Mustafa Atasoy).

71. Nagarajan A, Masthan MK, Sankar LS, Narayanasamy AB, Elumalai R. Oral manifestations of vitiligo. *Indian journal of dermatology*. 2015;60(1):103.
72. de Barros JC, Filho CDASM, Abreu LC, de Barros JA, Paschoal FM, Nomura MT, et al. A study of clinical profiles of vitiligo in different ages: an analysis of 669 outpatients. *International journal of dermatology*. 2014;53(7):842-8.
73. Rm H. Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16:948-54.
74. JAISANKAR TJ, BARUAH MC, GARG BR. Vitiligo in children. *International journal of dermatology*. 1992;31(9):621-3.
75. Ma J, Cheng L, Wu Y, Cai X, Liang B, Xiao F. A retrospective analysis of 925 cases of segmental vitiligo in a Chinese Han population. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2021;35(6):e379-e81.
76. Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatology*. 2014;227(4):311-5.
77. Gey A, Diallo A, Seneschal J, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Jouary T, et al. Autoimmune thyroid disease in vitiligo: multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(4):756-61.
78. Vrijman C, Kroon M, Limpens J, Leeftang M, Luiten R, Van der Veen J, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2012;167(6):1224-35.
79. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(2):295-302.
80. Rios-Duarte JA, Sanchez-Zapata MJ, Silverberg JI. Association of vitiligo with multiple cutaneous and extra-cutaneous autoimmune diseases: a nationwide cross-sectional study. *Archives of dermatological research*. 2023;315(9):2597-603.
81. Chang H-C, Lin M-H, Huang Y-C, Hou T-Y. The association between vitiligo and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(6):1442-5.
82. Naciri I, Benzekri L. Association rare: lichen scléroatrophique extragénital et vitiligo inflammatoire chez un enfant. *Pan African Medical Journal*. 2018;30(1).
83. Collins S, Dominguez M, Ilmarinen T, Costigan C, Irvine A. Dermatological manifestations of autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy syndrome. *British Journal of Dermatology*. 2006;154(6):1088-93.

84. Millar S, Carson D. Clinical phenotypes of autoimmune polyendocrinopathycandidiasis-ectodermal dystrophy seen in the Northern Ireland paediatric population over the last 30 years. *The Ulster Medical Journal*. 2012;81(3):118.
85. Joye A, Suhler E. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2021;32(6):574-82.
86. Alezzandrini A. Manifestation unilatérale de dégénérescence tapéto-rétinienne, de vitiligo, de poliose, de cheveux blancs et d'hypoacousie. *Ophthalmologica*. 1964;147(5):409-19.
87. Andrade A, Pithon M. Alezzandrini syndrome: report of a sixth clinical case. *Dermatology*. 2011;222(1):8-9.
88. Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, Ohsawa T, Kajii T. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *The Journal of pediatrics*. 1981;99(4):565-9.
89. Ming JE, Russell KL, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Autoimmune disorders in Kabuki syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2005;132(3):260-2.
90. Zannolli R, Buoni S, Macucci F, Scarinci R, Viviano M, Orsi A, et al. Kabuki syndrome with trichrome vitiligo, ectodermal defect and hypogammaglobulinemia A and G. *Brain and Development*. 2007;29(6):373-6.
91. Gniadecka M, Wulf H, Mortensen NN, Poulsen T. Photoprotection in vitiligo and normal skin. A quantitative assessment of the role of stratum corneum, viable epidermis and pigmentation. *Acta dermato-venereologica*. 1996;76(6):429-32.
92. Cui J, Bystryń J-C. Melanoma and vitiligo are associated with antibody responses to similar antigens on pigment cells. *Archives of dermatology*. 1995;131(3):314-8.
93. Rodrigues M. Skin cancer risk (nonmelanoma skin cancers/melanoma) in vitiligo patients. *Dermatologic clinics*. 2017;35(2):129-34.
94. Hexsel CL, Eide MJ, Johnson CC, Krajenta R, Jacobsen G, Hamzavi I, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in a cohort of patients with vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(6):929-33.
95. Lindelöf B, Hedblad M, Sigurgeirsson B. On the association between vitiligo and malignant melanoma. *Acta dermato-venereologica*. 1998;78(6):483-4.
96. Park KK, Murase JE, Koo J. Long-term prognosis of vitiligo patients on narrowband UVB phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(2):326-7.
97. Paradisi A, Tabolli S, Didona B, Sobrino L, Russo N, Abeni D. Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(6):1110-6.

98. Quaglino P, Marengo F, Osella-Abate S, Cappello N, Ortoncelli M, Salomone B, et al. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Annals of Oncology*. 2010;21(2):409-14.
99. Schallreuter K, Levenig C, Berger J. Vitiligo and cutaneous melanoma: a case study. *Dermatology*. 1991;183(4):239-45.
100. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychological stress and chronic urticaria: a neuro-immuno-cutaneous crosstalk. A systematic review of the existing evidence. *Clinical Therapeutics*. 2020;42(5):771-82.
101. Chen Y, Lyga J. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)(Discontinued)*. 2014;13(3):177-90.
102. Alexopoulos A, Chrousos GP. Stress-related skin disorders. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2016;17:295-304.
103. Biazus Soares G, Mahmoud O, Yosipovitch G, Mochizuki H. The mind–skin connection: A narrative review exploring the link between inflammatory skin diseases and psychological stress. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2024;38(5):821-34.
104. Miniati A, Weng Z, Zhang B, Stratigos A, Nicolaidou E, Theoharides T. Neuro-immuno-endocrine processes in vitiligo pathogenesis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2012;25(1):1-7.
105. Chen Y, Maidof R, Lyga J. Brain-skin connection: Impact of psychological stress on skin. *Textbook of Aging Skin*; Farage, MA, Miller, KW, Maibach, HA, Eds. 2015:2131-52.
106. Seneschal J. Clinical Features of Vitiligo and Social Impact on Quality of Life. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2023;13(4 Suppl 2).
107. Cupertino F, Niemeyer-Corbellini JP, Ramos-e-Silva M. Psychosomatic aspects of vitiligo. *Clinics in dermatology*. 2017;35(3):292-7.
108. Radtke M, Schäfer I, Gajur A, Langenbruch A, Augustin M. Willingness-to-pay and quality of life in patients with vitiligo. *British Journal of Dermatology*. 2009;161(1):134-9.
109. Firooz A, Bouzari N, Fallah N, Ghazisaidi B, Firoozabadi MR, Dowlati Y. What patients with vitiligo believe about their condition. *International journal of dermatology*. 2004;43(11):811-4.
110. Namazi MR. Prescribing cyclic antidepressants for vitiligo patients: which agents are superior, which are not? *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2003;72(6):361-2.

111. Le Poole I, Van den Wijngaard R, Smit N, Oosting J, Westerhof W, Pavel S. Catechol-O-methyltransferase in vitiligo. *Archives of dermatological research*. 1994;286:81-6.
112. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Orecchia G. Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phase of nonsegmental vitiligo. *Pigment cell research*. 2000;13(1):28-32.
113. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Singh M, Patel HH, Agarwal N, et al. Association of neuropeptide Y (NPY), interleukin-1B (IL1B) genetic variants and correlation of IL1B transcript levels with vitiligo susceptibility. *PLoS One*. 2014;9(9):e107020.
114. Anderson ZT, Mehl J, Corder KM, Dobrunz LE, Harris ML. A novel mouse model to evaluate neuropeptide Y-mediated melanocyte pathology. *Experimental Dermatology*. 2021;30(12):1800-6.
115. Toyoda M, Luo Y, Makino T, Matsui C, Morohashi M, editors. Calcitonin gene-related peptide upregulates melanogenesis and enhances melanocyte dendricity via induction of keratinocyte-derived melanotrophic factors. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*; 1999: Elsevier.
116. Kautz M, Charney DS, Murrough JW. Neuropeptide Y, resilience, and PTSD therapeutics. *Neuroscience letters*. 2017;649:164-9.
117. Redrobe JP, Dumont Y, Quirion R. Neuropeptide Y (NPY) and depression: from animal studies to the human condition. *Life sciences*. 2002;71(25):2921-37.
118. Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides*. 2004;38(4):213-24.
119. KALLIO J, PESONEN U, KAIPIO K, KARVONEN MK, JAAKKOLA U, HEINONEN OJ, et al. Altered intracellular processing and release of neuropeptide Y due to leucine 7 to proline 7 polymorphism in the signal peptide of preproneuropeptide Y in humans¹. *The FASEB Journal*. 2001;15(7):1242-4.
120. Westrin Å, Ekman R, Träskman-Bendz L. Alterations of corticotropin releasing hormone (CRH) and neuropeptide Y (NPY) plasma levels in mood disorder patients with a recent suicide attempt. *European Neuropsychopharmacology*. 1999;9(3):205-11.
121. Westrin Å, Engstöm G, Ekman R, Träskman-Bendz L. Correlations between plasma-neuropeptides and temperament dimensions differ between suicidal patients and healthy controls. *Journal of affective disorders*. 1998;49(1):45-54.
122. Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan III CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick SM. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biological psychiatry*. 2000;47(6):526-39.

123. Morgan III C, Wang S, Hazlett G, Rasmussen A, Anderson G, Charney DS: Relationships among Cortisol, Catecholamines, Neuropeptide Y and Human Performance During Uncontrollable Stress. *Psychosomatic Med.* 2001;63:412-42.
124. Morgan III CA, Wang S, Southwick SM, Rasmussen A, Hazlett G, Hauger RL, et al. Plasma neuropeptide-Y concentrations in humans exposed to military survival training. *Biological psychiatry.* 2000;47(10):902-9.
125. Bale R, Doshi G. Cross talk about the role of Neuropeptide Y in CNS disorders and diseases. *Neuropeptides.* 2023:102388.
126. Hostetler ED, Sanabria-Bohórquez S, Fan H, Zeng Z, Gantert L, Williams M, et al. Synthesis, characterization, and monkey positron emission tomography (PET) studies of [18F] Y1-973, a PET tracer for the neuropeptide Y Y1 receptor. *Neuroimage.* 2011;54(4):2635-42.
127. Caberlotto L, Fuxe K, Sedvall G, Hurd YL. Localization of neuropeptide Y Y1 mRNA in the human brain: abundant expression in cerebral cortex and striatum. *European Journal of Neuroscience.* 1997;9(6):1212-25.
128. Rana T, Behl T, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Abdeen A, et al. Exploring the role of neuropeptides in depression and anxiety. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2022;114:110478.
129. Gutman AR, Yang Y, Ressler KJ, Davis M. The role of neuropeptide Y in the expression and extinction of fear-potentiated startle. *Journal of Neuroscience.* 2008;28(48):12682-90.
130. Rotzinger S, Lovejoy DA, Tan LA. Behavioral effects of neuropeptides in rodent models of depression and anxiety. *Peptides.* 2010;31(4):736-56.
131. Sajdyk TJ, Vandergriff MG, Gehlert DR. Amygdalar neuropeptide Y Y1 receptors mediate the anxiolytic-like actions of neuropeptide Y in the social interaction test. *European journal of pharmacology.* 1999;368(2-3):143-7.
132. Kask A, Rágo L, Harro J. Anxiogenic-like effect of the neuropeptide Y Y1 receptor antagonist BIBP3226: antagonism with diazepam. *European journal of pharmacology.* 1996;317(2-3):R3-R4.
133. Stanić D, Mulder J, Watanabe M, Hökfelt T. Characterization of NPY Y2 receptor protein expression in the mouse brain. II. Coexistence with NPY, the Y1 receptor, and other neurotransmitter-related molecules. *Journal of Comparative Neurology.* 2011;519(7):1219-57.
134. Carvajal C, Dumont Y, Herzog H, Quirion R. Emotional behavior in aged neuropeptide Y (NPY) Y 2 knockout mice. *Journal of molecular neuroscience.* 2006;28:239-45.

135. Caberlotto L, Fuxe K, Hurd YL. Characterization of NPY mRNA-expressing cells in the human brain: co-localization with Y2 but not Y1 mRNA in the cerebral cortex, hippocampus, amygdala, and striatum. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2000;20(3-4):327-37.
136. Morales-Medina JC, Dumont Y, Quirion R. A possible role of neuropeptide Y in depression and stress. *Brain research*. 2010;1314:194-205.
137. Reichmann F, Holzer P. Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides*. 2016;55:99-109.
138. Kask A, Vasar E, Heidmets L-T, Allikmets L, Wikberg JE. Neuropeptide Y Y5 receptor antagonist CGP71683A: the effects on food intake and anxiety-related behavior in the rat. *European journal of pharmacology*. 2001;414(2-3):215-24.
139. Sajdyk T, Schober D, Gehlert D. Neuropeptide Y receptor subtypes in the basolateral nucleus of the amygdala modulate anxiogenic responses in rats. *Neuropharmacology*. 2002;43(7):1165-72.
140. Heilig M, Zachrisson O, Thorsell A, Ehnvall A, Mottagui-Tabar S, Sjögren M, et al. Decreased cerebrospinal fluid neuropeptide Y (NPY) in patients with treatment refractory unipolar major depression: preliminary evidence for association with preproNPY gene polymorphism. *Journal of psychiatric research*. 2004;38(2):113-21.
141. Hou C, Jia F, Liu Y, Li L. CSF serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid and neuropeptide Y levels in severe major depressive disorder. *Brain research*. 2006;1095(1):154-8.
142. Widerlöv E, Lindström L, Wahlestedt C, Ekman R. Neuropeptide Y and peptide YY as possible cerebrospinal fluid markers for major depression and schizophrenia, respectively. *Journal of psychiatric research*. 1988;22(1):69-79.
143. Widerlöv E, Heilig M, Ekman R, Wahlestedt C. Possible relationship between neuropeptide Y (NPY) and major depression—evidence from human and animal studies. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift*. 1988;42(2):131-7.
144. Sah R, Ekhtor NN, Jefferson-Wilson L, Horn PS, Geraciotti Jr TD. Cerebrospinal fluid neuropeptide Y in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;40:277-83.
145. Olsson A, Regnéll G, Träskman-Bendz L, Ekman R, Westrin Å. Cerebrospinal neuropeptide Y and substance P in suicide attempters during long-term antidepressant treatment. *European Neuropsychopharmacology*. 2004;14(6):479-85.
146. Sandberg JV, Jakobsson J, Pålsson E, Landén M, Mathé AA. Low neuropeptide Y in cerebrospinal fluid in bipolar patients is associated with previous and prospective suicide attempts. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24(12):1907-15.

147. Gjerris A, Widerlöv E, Werdelin L, Ekman R. Cerebrospinal fluid concentrations of neuropeptide Y in depressed patients and in controls. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 1992;17(1):23.
148. Roy A. Neuropeptides in relation to suicidal behavior in depression. *Neuropsychobiology*. 1993;28(4):184-6.
149. Ordway GA, Stockmeier CA, Meltzer HY, Overholser JC, Jaconetta S, Widdowson PS. Neuropeptide Y in frontal cortex is not altered in major depression. *Journal of neurochemistry*. 1995;65(4):1646-50.
150. Berrettini WH, Doran AR, Kelsoe J, Roy A, Pickar D. Cerebrospinal fluid neuropeptide Y in depression and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1987;1(1):81-3.
151. Tural U, Iosifescu DV. Neuropeptide Y in PTSD, MDD, and chronic stress: A systematic review and meta-analysis. *Journal of neuroscience research*. 2020;98(5):950-63.
152. Soleimani L, Oquendo MA, Sullivan GM, Mathé AA, Mann JJ. Cerebrospinal fluid neuropeptide Y levels in major depression and reported childhood trauma. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015;18(1):pyu023.
153. Martinez JM, Garakani A, Yehuda R, Gorman JM. Proinflammatory and “resiliency” proteins in the CSF of patients with major depression. *Depression and anxiety*. 2012;29(1):32-8.
154. Widdowson PS, Ordway GA, Halaris AE. Reduced neuropeptide Y concentrations in suicide brain. *Journal of neurochemistry*. 1992;59(1):73-80.
155. Crespi F. Influence of Neuropeptide Y and antidepressants upon cerebral monoamines involved in depression: an in vivo electrochemical study. *Brain research*. 2011;1407:27-37.
156. Cizza G, Marques AH, Eskandari F, Christie IC, Torvik S, Silverman MN, et al. Elevated neuroimmune biomarkers in sweat patches and plasma of premenopausal women with major depressive disorder in remission: the POWER study. *Biological psychiatry*. 2008;64(10):907-11.
157. Irwin M, Brown M, Patterson T, Hauger R, Mascovich A, Grant I. Neuropeptide Y and natural killer cell activity: findings in depression and Alzheimer caregiver stress. *The FASEB journal*. 1991;5(15):3100-7.
158. Lu J, Li S, Li H, Mou T, Zhou L, Huang B, et al. Changes in plasma NPY, IL-1 β and hypocretin in people who died by suicide. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2019;2893-900.

159. Ünler M, Ekmekçi Ertek İ, Afandiyeva N, Kavutçu M, Yüksel N. The role of neuropeptide Y, orexin-A, and ghrelin in differentiating unipolar and bipolar depression: a preliminary study. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2022;76(3):162-9.
160. Yue Y, Jiang H, Yin Y, Zhang Y, Liang J, Li S, et al. The role of neuropeptide Y mRNA expression level in distinguishing different types of depression. *Frontiers in aging neuroscience*. 2016;8:323.
161. Nishi D, Hashimoto K, Noguchi H, Matsuoka Y. Serum neuropeptide Y in accident survivors with depression or posttraumatic stress disorder. *Neuroscience research*. 2014;83:8-12.
162. Nilsson C, Karlsson G, Blennow K, Heilig M, Ekman R. Differences in the neuropeptide Y-like immunoreactivity of the plasma and platelets of human volunteers and depressed patients. *Peptides*. 1996;17(3):359-62.
163. Hashimoto H, Onishi H, Koide S, Toshihiro K, Yamagami S. Plasma neuropeptide Y in patients with major depressive disorder. *Neuroscience letters*. 1996;216(1):57-60.
164. Frisch C, Hanke J, Kleinerüschkamp S, Röske S, Kaaden S, Elger CE, et al. Positive correlation between the density of neuropeptide y positive neurons in the amygdala and parameters of self-reported anxiety and depression in mesiotemporal lobe epilepsy patients. *Biological psychiatry*. 2009;66(5):433-40.
165. Nikisch G, Ågren H, Eap CB, Czernik A, Baumann P, Mathé AA. Neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in CSF mark response to antidepressive treatment with citalopram. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2005;8(3):403-10.
166. Nikisch G, Mathé AA. CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy. *European Psychiatry*. 2008;23(5):356-9.
167. Bjørnebekk A, Mathé AA, Brené S. The antidepressant effects of running and escitalopram are associated with levels of hippocampal NPY and Y1 receptor but not cell proliferation in a rat model of depression. *Hippocampus*. 2010;20(7):820-8.
168. Ozsoy S, Eker OO, Abdulrezzak U. The effects of antidepressants on neuropeptide Y in patients with depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry*. 2016;49(01):26-31.
169. Heilig M, Ekman R. Chronic parenteral antidepressant treatment in rats: unaltered levels and processing of neuropeptide Y (NPY) and corticotropin-releasing hormone (CRH). *Neurochemistry international*. 1995;26(4):351-5.
170. Bellmann R, Sperk G. Effects of antidepressant drug treatment on levels of NPY or prepro-NPY-mRNA in the rat brain. *Neurochemistry international*. 1993;22(2):183-7.
171. Kuromitsu J, Yokoi A, Kawai T, Nagasu T, Aizawa T, Haga S, et al. Reduced neuropeptide Y mRNA levels in the frontal cortex of people with schizophrenia and bipolar disorder. *Gene expression patterns*. 2001;1(1):17-21.

172. Caberlotto L, Hurd YL. Reduced neuropeptide Y mRNA expression in the prefrontal cortex of subjects with bipolar disorder. *Neuroreport*. 1999;10(8):1747-50.
173. Caberlotto L, Hurd YL. Neuropeptide Y Y1 and Y2 receptor mRNA expression in the prefrontal cortex of psychiatric subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(1):91-7.
174. Sharma A, Ren X, Zhang H, Pandey GN. Effect of depression and suicidal behavior on neuropeptide Y (NPY) and its receptors in the adult human brain: A postmortem study. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. 2022;112:110428.
175. Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends in neurosciences*. 2012;35(1):47-56.
176. Halaris A, Sharma A, Meresh E, Pandey G, Kang R, Hage B, et al. Serum BDNF: a potential biomarker for major depressive disorder and antidepressant response prediction. *J Depress Anxiety*. 2015;4(179):2167-1044.1000179.
177. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;771:234-9.
178. Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(4):641-8.
179. Roceri M, Hendriks W, Racagni G, Ellenbroek B, Riva M. Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. *Molecular psychiatry*. 2002;7(6):609-16.
180. Roceri M, Cirulli F, Pessina C, Peretto P, Racagni G, Riva MA. Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. *Biological psychiatry*. 2004;55(7):708-14.
181. Calabrese F, Molteni R, Racagni G, Riva MA. Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:S208-S16.
182. Dawoud N, Rajab A, El-Hefnawy S, El-Bayoumy A, Salem A, Seleit I. Serum brain-derived neurotrophic factor and vitamin D: Two concordant players controlling depression among alopecia areata and vitiligo patients: A case-control study. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2023.
183. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Archives of dermatology*. 2004;140(6):677-83.
184. Bhor U, Pande S. Scoring systems in dermatology. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2006;72:315.

185. Nicolaidou E, Mastrafsi S, Tzanetakou V, Rigopoulos D. Childhood vitiligo. *American journal of clinical dermatology*. 2019;20:515-26.
186. Wang G, Qiu D, Yang H, Liu W. The prevalence and odds of depression in patients with vitiligo: a meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(8):1343-51.
187. Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J. Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Archives of physiology and biochemistry*. 2000;108(3):262-7.
188. ÖNDER M, AKSAKAL AB. Nöropeptidler ve Dermatolojik Hastalıklardaki Roller. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 1999;9(4):239-45.
189. Friedman EM, Irwin MR. Modulation of immune cell function by the autonomic nervous system. *Pharmacology & therapeutics*. 1997;74(1):27-38.
190. Jaffary F, Kharatzadeh H, Hoseini SM, Mohammadi A. The Relationship between Difficulties in Emotion Regulation and Experimental Avoidance with Depression in Patients with Vitiligo. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*. 2020;11(4):71-7.
191. Ucuz I, Altunisik N, Sener S, Turkmen D, Kavuran N, Marsak M, et al. Quality of life, emotion dysregulation, attention deficit and psychiatric comorbidity in children and adolescents with vitiligo. *Clinical and experimental dermatology*. 2021;46(3):510-5.
192. Al'Abadie M, Senior H, Bleehen S, Gawkrödger D. Neuropeptides and general neuronal marker in psoriasis an immunohistochemical study. *Clinical and experimental dermatology*. 1995;20(5):384-9.
193. Reich A, Orda A, Wiśnicka B, Szepietowski JC. Plasma concentration of selected neuropeptides in patients suffering from psoriasis. *Experimental dermatology*. 2007;16(5):421-8.
194. Hodeib A, Abd El-Samad Z, Hanafy H, Abd El-Latief A, El-Bendary A, Abu-Raya A. Nerve growth factor, neuropeptides and cutaneous nerves in atopic dermatitis. *Indian journal of dermatology*. 2010;55(2):135-9.
195. Salomon J, Baran E. The role of selected neuropeptides in pathogenesis of atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(2):223-8.
196. Gilaberte Y, Roca MJ, Garcia-Prats MD, Coscojuela C, Arbues MD, Vera-Alvarez JJ. Neuropeptide Y expression in cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(6):e201-e8.
197. Pérez Tato B, Juarranz Á, Nájera L, Mihm M, Fernández P, Gilaberte Y, et al. Neuropeptide Y expression in primary cutaneous melanoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(3):443-9.

198. Nahvi RJ, Sabban EL. Sex differences in the neuropeptide Y system and implications for stress related disorders. *Biomolecules*. 2020;10(9):1248.
199. Liu J, Tang R, Xiao Y, Luo M, Shi Y, Deng Q, et al. Meta-analytic review of high anxiety comorbidity among patients with vitiligo. *BioMed Research International*. 2021;2021(1):6663646.
200. Dabas G, Vinay K, Parsad D, Kumar A, Kumaran M. Psychological disturbances in patients with pigmentary disorders: a cross-sectional study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(2):392-9.
201. Rosmarin D, Soliman AM, Piercy J, Marwaha S, Anderson P, Camp HS. Health-Related Quality of Life Burden Among Adults with Vitiligo: Relationship to Disease Severity and Disease Location. *Dermatology and Therapy*. 2024:1-15.
202. Choi S, Kim DY, Whang SH, Lee JH, Hann SK, Shin YJ. Quality of life and psychological adaptation of Korean adolescents with vitiligo. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(5):524-9.
203. Ahmed I, Ahmed S, Nasreen S. FREQUENCY AND PATTERN OF PSYCHIATRIC DISORDERS IN PATIENTS WITH VITILIGO. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2007;19(3).
204. Levy LL, Emer JJ. Emotional benefit of cosmetic camouflage in the treatment of facial skin conditions: personal experience and review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2012:173-82.
205. Ezzedine K, Seneschal J, Da Silva A, Préaubert N, Lamblin A, Delattre C, et al. Vitiligo patient population and disease burden in France: VIOLIN study results from the CONSTANCES cohort. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023;37(11):2249-58.
206. Salman A, Kurt E, Topcuoglu V, Demircay Z. Social anxiety and quality of life in vitiligo and acne patients with facial involvement: a cross-sectional controlled study. *American journal of clinical dermatology*. 2016;17:305-11.
207. Fakih A, Tannous R, Lajnef M, Seneschal J, Andreu N, Tran V-T, et al. Stigma in vitiligo: associated factors and severity strata of the Patient Unique Stigmatization Holistic tool in Dermatology (PUSH-D) score. *British Journal of Dermatology*. 2024;190(5):712-7.
208. Mohammed A, Alotaibi HM, Alshwieer MA, Alotaibi NM, Alotaibi AF. The Psychological Impact of Vitiligo in Saudi Arabia. *Cureus*. 2023;15(8).
209. Morales-Sánchez MA, Vargas-Salinas M, Peralta-Pedrero M, Olguín-García M, Jurado-Santa Cruz F. Impact of vitiligo on quality of life. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2017;108(7):637-42.
210. Yucel D, Sener S, Turkmen D, Altunisik N, Sarac G, Cumurcu H. Evaluation of the Dermatological Life Quality Index, sexual dysfunction and other psychiatric diseases in

- patients diagnosed with vitiligo with and without genital involvement. *Clinical and experimental dermatology*. 2021;46(4):669-74.
211. AJose F, Parker R, Merrall E, Adewuya A, Zachariah M. Quantification and comparison of psychiatric distress in African patients with albinism and vitiligo: a 5-year prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(7):925-32.
 212. Thorsell A, Michalkiewicz M, Dumont Y, Quirion R, Caberlotto L, Rimondini R, et al. Behavioral insensitivity to restraint stress, absent fear suppression of behavior and impaired spatial learning in transgenic rats with hippocampal neuropeptide Y overexpression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(23):12852-7.
 213. Kussainova A, Kassym L, Akhmetova A, Dvoryankova E, Glushkova N, Khismetova Z, et al. Associations between serum levels of brain-derived neurotrophic factor, corticotropin releasing hormone and mental distress in vitiligo patients. *Scientific Reports*. 2022;12(1):7260.
 214. Duman RS. BDNF, 5-HT, and anxiety: Identification of a critical periadolescent developmental period. *Am Psychiatric Assoc*; 2017. p. 1137-9.
 215. Levada O, Cherednichenko N. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): neurobiology and marker value in neuropsychiatry. *Likars' ka sprava*. 2015(3-4):15-25.
 216. Shen Z, Zhu J, Yuan Y, Ren L, Qian M, Lin M, et al. The roles of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in predicting treatment remission in a Chinese Han population with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Research*. 2019;271:319-24.
 217. Mohamed NE, Soltan MR, Galal SA, El Sayed HS, Hassan HM, Khaterly BH. Female pattern hair loss and negative psychological impact: possible role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Dermatology Practical & Conceptual*. 2023;13(3).
 218. Peng X, Feng S, Zhang P, Sang S, Zhang Y. Analysis of influencing factors of anxiety and depression in maintenance hemodialysis patients and its correlation with BDNF, NT-3 and 5-HT levels. *PeerJ*. 2023;11:e16068.
 219. Baba O, Kisaoglu H, Bilginer C, Ozkaya E, Kalyoncu M. Depression, anxiety, and sleep quality in childhood onset systemic lupus erythematosus and relationship with brain-derived neurotrophic factor. *Lupus*. 2022;31(13):1630-8.
 220. Hoffjan S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Stemmler S. Variation in the BDNF and NGFB genes in German atopic dermatitis patients. *Molecular and cellular probes*. 2009;23(1):35-8.

221. Raap U, Werfel T, Goltz C, Deneka N, Langer K, Bruder M, et al. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy*. 2006;61(12):1416-8.
222. Cengiz GF, Gürel G. Difficulties in emotion regulation and quality of life in patients with acne. *Quality of Life Research*. 2020;29:431-8.
223. Almeida V, Taveira S, Teixeira M, Almeida I, Rocha J, Teixeira A. Emotion regulation in patients with psoriasis: Correlates of disability, clinical dimensions, and psychopathology symptoms. *International journal of behavioral medicine*. 2017;24:563-70.
224. Fino E, Russo PM, Tengattini V, Bardazzi F, Patrizi A, Martoni M. Individual differences in emotion dysregulation and social anxiety discriminate between high vs. low quality of life in patients with mild psoriasis. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(11):1236.
225. Visted E, Vøllestad J, Nielsen MB, Schanche E. Emotion regulation in current and remitted depression: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in psychology*. 2018;9:756.
226. Hua Z, Ma D. Depression and perceived social support among unemployed youths in China: investigating the roles of emotion-regulation difficulties and self-efficacy. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(8):4676.

8. EKLER

EK-1: Hasta Onam Formu



Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ VAKA GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Vitiligo hastalarında anksiyete ve depresyon düzeyinin incelenmesi ve nöropeptid y ve beyin derive nörotrofik faktör ile ilişkisi
Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Öğr. Üye. Merve Hatun ERKAYMAN
Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Melike Güven, Doç. Dr. Esra LALOĞLU, Dr. Öğr. Üye. Hacer AKGÜL CEYHUN

“Vitiligo hastalarında anksiyete ve depresyon düzeyinin incelenmesi ve nöropeptid y ve beyin derive nörotrofik faktör ile ilişkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizin vitiligo tanınızın olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Dermatoloji Anabilim Dalında, Dr. Öğr. Üye. Merve Hatun ERKAYMAN sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Vitiligo hastalarında anksiyete ve depresyon düzeyinin incelenmesi ve nöropeptid y ve beyin derive nörotrofik faktör ile ilişkisi
- 90 vaka grubu, 90 kontrol grup alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

- Nöropeptid Y ve Beyin derive nörotrofik faktör düzeyi çalışmak amacıyla kan alınacaktır.
- Çalışma süresi: Yaklaşık 1 yıl sürecek bir tez çalışmasıdır.
- Çalışmanın yapılacağı yer: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Örnek:

1. Çalışmanın gönüllüye herhangi bir riski ve rahatsızlığı bulunmamaktadır.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızca yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızca karşılanacaktır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Psikolojik stres ilişkili sempatik sistem ve nörohumoral aktivasyonun vitiligodaki nöropeptid y yüksekliği ve beyin derive nörotrofik faktör düşüklüğünün kaynağı olabileceği düşünülebilir. Vitiligonun nöral sitemle bağlantısı nöropeptid y ve beyin derive nörotrofik faktör üzerinden olabilir. Her ne kadar vitiligo ile stres ve depresyonun ilişkisi iyi bilinse de vitiligolu hastalarda depresyon ve amksiyetenin nöropeptid y ile bağlantısı bilinmemektedir. Bu nedenle vitiligo ile depresyon ve nöropeptid y ve beyin derive nörotrofik faktör ilişkisini incelemek üzere araştırılmasına bu çalışmaya katılarak katkıda bulunacaksınız.

Bu çalışmaya katılmaman maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Melike GÜVEN
GÖREVI : Araştırma Görevlisi Doktor :
TELEFON

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF Dermatoloji Anabilim dalında, Dr. Melike GÜVEN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

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

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

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun 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. Melike GÜVEN’ e, 0506889585 telefon numarasından ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI
ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.**

EK-2: Kontrol Onam Formu



Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ KONTROL GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Vitiligo hastalarında anksiyete ve depresyon düzeyinin incelenmesi ve nöropeptid y ve beyin derive nörotrofik faktör ile ilişkisi
Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Öğr. Üye. Merve Hatun ERKAYMAN
Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Melike Güven, Doç. Dr. Esra LALOĞLU, Dr. Öğr. Üye. Hacer AKGÜL CEYHUN

“Vitiligo hastalarında anksiyete ve depresyon düzeyinin incelenmesi ve nöropeptid y ve beyin derive nörotrofik faktör ile ilişkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizin vitiligo tanınızın olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Dermatoloji Anabilim Dalında, Dr. Öğr. Üye. Merve Hatun ERKAYMAN sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Vitiligo hastalarında anksiyete ve depresyon düzeyinin incelenmesi ve nöropeptid y ve beyin derive nörotrofik faktör ile ilişkisi
- 90 vaka grubu, 90 kontrol grup alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

- Nöropeptid Y ve Beyin derive nörotrofik faktör düzeyi çalışmak amacıyla kan alınacaktır.
- Çalışma süresi: Yaklaşık 1 yıl sürecek bir tez çalışmasıdır.
- Çalışmanın yapılacağı yer: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Örnek:

3. Çalışmanın gönüllüye herhangi bir riski ve rahatsızlığı bulunmamaktadır.
4. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızca yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızca karşılanacaktır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Psikolojik stres ilişkili sempatik sistem ve nörohumoral aktivasyonun vitiligodaki nöropeptid y yüksekliği ve beyin derive nörotrofik faktör düşüklüğünün kaynağı olabileceği düşünülebilir. Vitiligonun nöral sitemle bağlantısı nöropeptid y ve beyin derive nörotrofik faktör üzerinden olabilir. Her ne kadar vitiligo ile stres ve depresyonun ilişkisi iyi bilinse de vitiligolu hastalarda depresyon ve

amksiyetenin nöropeptid y ile bağlantısı bilinmemektedir. Bu nedenle vitiligo ile depresyon ve nöropeptid y ve beyin derive nörotrofik faktör ilişkisini incelemek üzere araştırılmasına bu çalışmaya katılarak katkıda bulunacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Melike GÜVEN
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi Doktor :
TELEFON

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF Dermatoloji Anabilim dalında, Dr. Melike GÜVEN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

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

- Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

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. Melike GÜVEN’ e, 0506889585 telefon numarasından ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

**AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI
ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.**

EK-3: Beck Depresyon Ölçeği

A	(0) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum. (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum. (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum. (3) O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.	B	(0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim. (1) Gelecek hakkında karamsarım. (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok. (3) Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
C	(0) Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum. (1) Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum. (2) Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum. (3) Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.	D	(0) Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum. (1) Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum. (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor. (3) Her şeyden sıkılıyorum.
E	(0) Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum. (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum. (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum. (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.	F	(0) Kendimden memnunum. (1) Kendi kendimden pek memnun değilim. (2) Kendime çok kızıyorum. (3) Kendimden nefret ediyorum.
G	(0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum. (1) Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm. (2) Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum. (3) Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.	H	(0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok. (1) Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor, fakat yapmıyorum. (2) Kendimi öldürmek isterdim. (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
I	(0) Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor. (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor. (2) Çoğu zaman ağlıyorum. (3) Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.	İ	(0) Şimdi her zaman olduğumdan sinirli değilim. (1) Eskisine kıyasla daha kolay kızıyorum. (2) Şimdi hep sinirliyim. (3) Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
J	(0) Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim. (1) Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum. (2) Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim. (3) Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.	K	(0) Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum. (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum. (2) Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum. (3) Artık hiç karar veremiyorum.

L	(0) Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum. (1) Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor. (2) Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum. (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.	M	(0) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum. (1) Birşeyler yapmak için gayretgöstermek gerekiyor. (2) Herhangi birşeyi yapabilmek içinkendimi çok zorlamama gerekiyor. (3) Hiçbir şey yapamıyorum.
N	(0) Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum. (1) Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum. (2) Her zamankinden bir-iki saat dahaerken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum (3) Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.	O	(0) Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum. (1) Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum. (2) Yaptığım hemen herşey beni yoruyor. (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
Ö	(0) İştahım her zamanki gibi (1) İştahım eskisi kadar iyi değil (2) İştahım çok azaldı. (3) Artık hiç iştahım yok.	P	(0) Son zamanlarda kilo vermedim. (1) İki kilodan fazla kilo verdim. (2) Dört kilodan fazla kilo verdim. (3) Altı kilodan fazla kilo verdim.
R	(0) Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor. (1) Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor. (2) Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zorlaşıyor. (3) Sağlığım hakkında o kadar endişeliyimki, başka hiçbir şey düşünemiyorum		TOPLAM PUAN=
Beck depresyon ölçeği puanlama ve değerlendirmesi kolay bir testtir. Öncelikle her dört maddelik cümle gruplarında işaretlediğiniz sayıların hepsini toplayın ve aldığınız toplam puanı bulun. Ardındanbu puanın aşağıdaki değerlendirme tablosundan karşılığını bulun. 0-9: Minimal depresyon belirtisini gösterir 10-16: Hafif düzeyde depresyon belirtisini gösterir 17-29: Orta düzeyde depresyonu gösterir 30-63: Şiddetli depresyon belirtisini gösterir.			

EK-4: Beck Anksiyete Ölçeği

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde beni pek etkilemedi	Orta düzeyde hoş değildi ama katlanabildim	Ciddi düzeyde dayanmakta çok zorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				
TOPLAM BECK ANKSİYETE SKORU:				

EK-5: Duygu D zenleme G  l kl r   l    (DDG )

A a ıdaki sorular sizin duygu geli iminizle ilgili  zellikleri belirlemeyle ilgilidir. L tfen soruları dikkatle okuyup, cevap ka ıdında uygun yeri i aretleyin. T m soruları i tenlikle cevaplamaya  alı ın.

1. Hemen hemen hi  2.Bazen 3.Yakla ık yarı yarıya 4. o u zaman 5.Neredeyse her zaman
- 1.Ne hissetti im konusunda netimdir. 1 2 3 4 5
- 2.Ne hissetti imi dikkate alırım. 1 2 3 4 5
- 3.Duygularım bana dayanılmaz ve kontrols z gelir. 1 2 3 4 5
- 4.Ne hissetti im konusunda hi  fikrim yoktur. 1 2 3 4 5
- 5.Duygularıma bir anlam vermekte zorlanırım. 1 2 3 4 5
- 6.Ne hissetti ime dikkat ederim. 1 2 3 4 5
- 7.Ne hissetti imi tam olarak bilirim. 1 2 3 4 5
- 8.Ne hissetti imi  nemserim. 1 2 3 4 5
- 9.Ne hissetti im konusunda karma a ya arım. 1 2 3 4 5
10. Olumsuz duyguların hayatımda yeri yoktur. 1 2 3 4 5
- 11.Kendimi k t  hissetti imde b yle hissetti im i in kendime kızarım. 1 2 3 4 5
- 12.Kendimi k t  hissetti im i in utanırım. 1 2 3 4 5
- 13.Kendimi k t  hissetti imde i lerimi bitirmekte zorlanırım. 1 2 3 4 5
- 14.Kendimi k t  hissetti imde kontrolden  ıkarım. 1 2 3 4 5
15. Kendimi k t  hissetti imde uzun sure b yle kalaca ıma inanırım. 1 2 3 4 5
- 16.Kendimi k t  hissetmemin yo un depresif duyguyla sonu lanaca ına inanırım. 1 2 3 4 5
- 17.Kendimi k t  hissetti imde duygularımın yerinde ve  nemli oldu una inanırım. 1 2 3 4 5
- 18.Kendimi k t  hissederken ba ka  eylere odaklanmakta zorlanırım. 1 2 3 4 5
- 19.Kendimi k t  hissederken kontrolden  ıktı ım duygusu ya arım. 1 2 3 4 5
- 20.Kendimi k t  hissediyor olsam da  alı mayı s rd rebilirim. 1 2 3 4 5
- 21.Kendimi k t  hissetti imde bu duygumdan dolayı kendimden utanırım. 1 2 3 4 5
- 22.Kendimi k t  hissetti imde eninde sonunda kendimi daha iyi hissetmenin bir yolunu bulaca ımı bilirim. 1 2 3 4 5
- 23.Kendimi k t  hissetti imde zayıf biri oldu um duygusuna kapılırım. 1 2 3 4 5
24. Kendimi k t  hissetti imde de davranı larım kontrol m n altındadır. 1 2 3 4 5
- 25.Kendimi k t  hissetti im i in su luluk duyarım. 1 2 3 4 5
- 26.Kendimi k t  hissetti imde konsantre olmakta zorlanırım. 1 2 3 4 5
- 27.Kendimi k t  hissetti imde davranı larımı kontrol etmekte zorlanırım. 1 2 3 4 5
- 28.Kendimi k t  hissetti imde daha iyi hissetmem i in yapaca ım hi bir  ey olmadı ına inanırım. 1 2 3 4 5
- 29.Kendimi k t  hissetti imde b yle hissetti im i in kendimden rahatsız olurum. 1 2 3 4 5
- 30.Kendimi k t  hissetti imde, kendimle ilgili olarak  ok fazla endi elenmeye ba larım. 1 2 3 4 5
- 31.Kendimi k t  hissetti imde kendimi bu duyguya bırakmaktan ba ka  ıkar yol olmadı ına inanırım. 1 2 3 4 5
- 32.Kendimi k t  hissetti imde davranı larım  zerindeki kontrol m  kaybederim. 1 2 3 4 5
- 33.Kendimi k t  hissetti imde ba ka bir  ey d   nmekte zorlanırım. 1 2 3 4 5
- 34.Kendimi k t  hissetti imde bu duygumun ger ekte ne oldu unu anlamak i in zaman ayırırım. 1 2 3 4 5
- 35.Kendimi k t  hissetti imde, kendimi daha iyi hissetmem uzun zaman alır. 1 2 3 4 5
- 36.Kendimi k t  hissetti imde duygularım dayanılmaz olur. 1 2 3 4 5