

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

VİTİLİGO'LU HASTALARDA DEHİDROEPIANDROSTERON
SÜLFAT (DHEAS), KORTİZOL VE PSİKOJENİK STRES
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

HAZIRLAYAN
Dr. Ahmet GÜRPINAR

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2012

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

VİTİLİGO'LU HASTALARDA DEHİDROEPIANDROSTERON
SÜLFAT (DHEAS), KORTİZOL VE PSİKOJENİK STRES
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

HAZIRLAYAN
Dr. Ahmet GÜRPINAR

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimimde bana destek ve katkılarını esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Ayşen Karaduman ve Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine, Psikiatri Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Cengiz Kılıç'a, istatistiki değerlendirmede yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Sayın Dr. Anıl Dolgun'a, yıllarca bana hem arkadaşlık eden hem destek olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve bölüm çalışanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca bugünlere gelmemde bana maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen sevgili anne ve babama da teşekkür eder ve őükranlarımı sunarım.

ÖZET

Gürpınar A., Vitiligo’lu hastalarda dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), kortizol ve psikojenik stres düzeylerinin incelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Tezi, Ankara, 2012. Bu çalışmada amaç stresle ilgili hormonlar kortizol ve DHEAS’ın vitiligo hastalarında yaşanan psikojenik stresle değişimini incelemek ve kliniğe yansımaları araştırmak, ayrıca antioksidan fonksiyonları da olduğu iddia edilen DHEAS hormonunun değişimini incelemektir. Ortalama yaşı 38 ± 11.73 olan 46 hasta ve yaş – cinsiyet eşleştirilmiş ortalama yaşı 37.85 ± 11.81 olan 46 kontrol grubundan toplam 92 kişinin, sabah serum kortizol ve DHEAS seviyeleri incelenmiş ve kortizol/DHEAS oranları hesaplanmıştır. Ayrıca her iki gruba ortak olarak Beck Depresyon Ölçeği, Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği ile Algılanan Stres Ölçeği uygulanmıştır. Gruplar arasında hormonlar ve ölçekler açısından farklılık araştırılmıştır ve aynı zamanda hormonların stres ölçekleriyle değişip değişmediği incelenmiştir. Hasta grubuna ek olarak Yaşam Olayları Anketi, Stresle Başetme Ölçeği ve Dismorfofobi Anketi uygulanmış ve grup hastalık tipi, son 6 aydaki hastalık aktivitesi, aile hikayesi, vücut yüzey alanı tutulumu ve sistemik fototerapi alımına göre alt gruplara ayrılarak hormonlar ve ölçekler açısından değişimi araştırılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında kortizol, DHEAS seviyeleri ve kortizol/DHEAS oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır, fakat hasta grubunda DHEAS seviyesi daha düşük ve kortizol/DHEAS oranı daha yüksek olarak bulunmuştur. Hasta grubu tüm ölçeklere daha yüksek puan vermiş olsa da her iki grup arasında ölçekler açısından da anlamlı fark saptanmamıştır. Hormonların stresle ilişkisini değerlendirmek için tüm katılımcıların hormon seviyeleriyle ölçek puanlarının korelasyonları hesaplanmıştır. Kortizol ve kortizol/DHEAS hiçbir ölçekle anlamlı olarak değişmezken Algılanan Stres Ölçeği ile DHEAS seviyesinin azaldığı gözlenmiştir ($p=0.050$, $r=-0.205$). İki grup arasında hormonlar ve ölçekler açısından anlamlı fark olmamasına rağmen DHEAS’ın algılanan stresle negatif olarak değişmesi ve hasta grubunda daha düşük seviyede bulunması, bu hormonun patogeneizde olası rolünü ve vitiligodaki oksidatif stresle ilgisini araştırmak için ileri çalışmaların yapılmasının faydalı olacağını düşündürmektedir. **Anahtar Kelimeler:** Vitiligo, stres, kortizol, DHEAS, kortizol/DHEAS

ABSTRACT

Gürpınar A., Investigation of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and psychogenic stress levels in vitiligo, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Dermatology Thesis, Ankara, 2012. Our aim in this study is to investigate the changes in stress related hormones cortisol and DHEAS with regard to psychogenic stress in vitiligo patients, its clinical outcome, and also investigate the change in DHEAS levels which is claimed to have antioxidant functions. Morning cortisol and DHEAS levels were measured and the cortisol/DHEAS ratio was calculated from 92 people, 46 from the vitiligo group with mean age 38 ± 11.73 and 46 from the age - sex matched control group with mean age 37.85 ± 11.81 . Beck Depression Inventory, State - Trait Anxiety Inventory and Perceived Stress Scale was applied to both groups. We examined the groups for the difference in hormone levels and inventories, and also investigated if the hormone levels were associated with the stress inventories. Questionnaire of Life Events, Coping with Stress Inventory and Dysmorphophobia Questionnaire were also applied to the patient group which was divided into sub-groups according to the type of vitiligo, activity in the last 6 months, family history, involvement of the body surface area and systemic phototherapy treatment to analyze the alterations in the hormones and inventories. There was no statistically significant difference in cortisol, DHEAS levels and the cortisol/DHEAS ratio between the patient and control group; but the DHEAS level was lower and the cortisol/DHEAS ratio was higher in the patient group. The patient group scored higher points in all the inventories, but there was no statistically significant difference. To assess the relationship between the hormones and stress, we examined the correlation of inventory points and hormone levels in all participants. Cortisol and cortisol/DHEAS didn't change with the inventories, but the DHEAS level was negatively correlated with the Perceived Stress Scale significantly ($p= 0.050$, $r= -0.205$). Although there was no statistically significant difference in the hormone levels and inventories between the two groups, as DHEAS was negatively correlated with the perceived stress and was lower in the patient group, we think that it would be valuable to investigate in further researches, if this hormone have a role in the pathogenesis or have a relationship with the oxidative stress in vitiligo.

Keywords: Vitiligo, stress, cortisol, DHEAS, cortisol/DHEAS

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Melanositler ve Melanin Biyosentezi	3
2.2 Vitiligo	5
2.2.1 Tanım	5
2.2.2 Tarihçe	5
2.2.3 Epidemiyoloji	6
2.2.4 Etyoloji	6
2.2.5 Patogenez	8
2.2.6 Klinik	15
2.2.7 Histopatoloji	19
2.2.8 Tanı-Ayırıcı Tanı	20
2.2.9 Tedavi	21
2.3 Oksidatif Stres ve Vitiligo	29
2.4 DHEAS ve Oksidatif Stres	35
2.5 Stres ve Vitiligo	37
2.6 Stres, Kortizol ve DHEAS	38

3. BİREYLER VE YÖNTEM	42
3.1 Hasta Seçimi	42
3.2 Çalışma Protokolü	42
3.3 Etik Kurul İzni	46
3.4 İstatistiksel Yöntemler	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	78
7. KAYNAKLAR	81
8. EKLER	103

SİMGELER VE KISALTMALAR

6-BH ₄	:	(6R) 5,6,7,8 tetrahidrobiopterin
8-MOP	:	8 Metoksi psöralen
ACE	:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACTH	:	Adrenokortikotropik hormon
APECED	:	Otoimmün Poliendokrinopati Kandidiyaz Ektodermal Distrofi
ATPaz	:	Adenozintrifosfataz
Bcl-2	:	B hücreli lenfoma 2
BH ₄	:	Tetrahidrobiopterin
Ca ²⁺	:	Kalsiyum
CAT	:	Katalaz
CD8	:	'Cluster of differentiation' 8
CLA	:	Kutanöz lenfosit ilişkili antijen
CMV	:	Sitomegalovirüs
COMT	:	Katekol-O-metiltransferaz
CTLA-4	:	Sitotoksik T lenfosit antijen 4
CTLs	:	Sitotoksik T lenfositleri
dbUVB	:	Dar bant ultraviyole B
DHEA	:	Dehidroepiandrosteron
DHEA(S)	:	Dehidroepiandrosteron ve Dehidroepiandrosteron Sülfat
DHEAS	:	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
EGF	:	Epidermal büyüme faktörü
FDA	:	'Food and Drug Administration'
GPx	:	Glutasyon peroksidaz

GSH	:	Glutatyon
H ₂ O ₂	:	Hidrojen peroksit
HLA	:	İnsan lökosit antijeni
HMB45	:	'Human Melanoma Black 45'
ICAM-1	:	İnterselüler adezyon molekülü -1
IL	:	İnterlökin
J/cm ²	:	Santimetrekare başına Joule
kHz	:	Kilohertz
L-DOPA	:	3,4 dihidroksifenilalanin
mcg/dL	:	Mikrogram/Desilitre
MCHR-1	:	Melanin konsantre hormon reseptörü -1
MDA	:	Malondialdehit
Melan-A/ MART-1	:	T hücreleri tarafından tanınan melanom antijeni
mg/kg	:	Kilogram başına miligram
MHC	:	Majör histokompatibilite kompleksi
MITF	:	Mikroftalmi ilişkili asosiye transkripsiyon faktörü
mJ/cm ²	:	Santimetrekare başına milijoule
NADPH	:	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat + Hidrojen
NK	:	Doğal öldürücü 'Natural Killer'
nm	:	Nanometre
NMDA	:	N-metil-D-aspartat
NOs	:	Nitrik oksit metabolitleri
O ₂	:	Moleküler oksijen
O ₂ ·-	:	Süperoksit
OH·	:	Hidroksil radikali

PC-KUS	:	Psödokatalaz-KUS
PCOS	:	Polikistik Over Sendromu
PDGF	:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PUVA	:	Psöralen + UVA
ROB	:	Reaktif oksijen bileşiği
SCF	:	Kök hücre faktörü
SF	:	'Steel factor'
SKÖ	:	Sürekli Kaygı Ölçeği
SOD	:	Süperoksit dismutaz
SPSS	:	'Statistical Package for the Social Sciences'
TAP1	:	Transportla ilişkili antijen özellikli protein-1
TGF- β	:	Transforme edici büyüme faktörü - β
TNF- α	:	Tümör nekrozis faktör alfa
TYRP1 ve 2	:	Tirozinaz ilişkili protein 1 ve 2
UV	:	Ultraviole
UVA	:	Ultraviole A
UVB	:	Ultraviole B
XO	:	Ksantin oksidaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kortizol seviyesinin yaşla birlikte değişimi	50
Şekil 2: DHEAS seviyesinin ve Kortizol/DHEAS oranının yaşla birlikte değişimi.....	51

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Grupların cinsiyete göre dağılımları	47
Tablo 2: Grupların yaşa göre dağılımları	47
Tablo 3: Hastaların vitiligo başlangıç yaşları ve süreleri	48
Tablo 4: Grupların eğitim seviyesine göre dağılımları	48
Tablo 5: Hastalık alt gruplarının özellikleri	49
Tablo 6: Cinsiyete göre hormonların dağılımı	52
Tablo 7: Grupların kortizol, DHEAS ve kortizol/DHEAS ortalamaları	52
Tablo 8: Hormonların hastalık tipine ve aktivitesine göre değişimi	53
Tablo 9: Hormonların aile hikayesine, vücut yüzey alanı tutulumuna ve sistemik fototerapi alımına göre değişimi	54
Tablo 10: Her iki gruba ortak olarak verilen ölçeklerin ortalama puanları	55
Tablo 11: Hormonlar ile ölçek puanlarının korelasyonları (Tüm grup, 92 kişi)	56
Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarında hormonlarla ölçek puanlarının korelasyonu	57
Tablo 13: Hasta grubuna verilen anketlerin ortalamaları	58
Tablo 14: Hasta grubuna verilen anketlerin hormonlarla korelasyonu	58
Tablo 15: Yaşam olayları anketlerinin diğer ölçeklerle korelasyonu	59
Tablo 16: Stresle ilgili ölçeklerin kendi aralarındaki korelasyonu	60
Tablo 17: Ölçeklerin hastalık tipine ve hastalık aktivitesine göre değişimleri .	62

Tablo 18: Ölçeklerin aile hikayesine, vücut yüzey alanı tutulumuna ve sistemik fototerapi alımına göre değişimleri	63
Tablo 19: Eğitim seviyesi ile ölçekler arasındaki değişim	64
Tablo 20: Ölçeklerin Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısı	65

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo, herhangi bir yaşta görülebilen, nedeni henüz tam olarak açıklanamamış, epidermiste melanosit kaybına yol açarak büyüklükleri ve yaygınlığı değişken, keskin sınırlı, depigmente, süt beyazı renginde alanlar oluşturan kazanılmış bir deri hastalığıdır. Toplumda görülme sıklığı % 1-2 civarındadır. Her ırkta görülebilir ve kadınlarda erkeklerde görülme sıklığı eşittir. Hastalığın etyopatogenezi hakkında pek çok hipotez öne sürülmüş olsa da tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hipotezlerden biri de kendi kendine yıkım hipotezi, bir diğer ismiyle oksidatif stres hipotezidir. Buna göre çeşitli biyokimyasal reaksiyonlar esnasında oluşan toksik ara ürünler ve serbest radikaller antioksidan mekanizmaların yetersizliği nedeniyle elimine edilemezler ve oksidatif strese artışa ve sonucunda melanosit hasarına neden olurlar. Bunu en çok destekleyen bulgu ise epidermiste saptanan hidrojen peroksit (H_2O_2) fazlalığı ve bu fazlalığın giderilmesiyle klinik olarak alınan iyi sonuçlardır.

Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS) (her ikisi birlikte anıldığında DHEA(S)) insan kanında en fazla miktarda bulunan steroidlerdir ve her ikisi de adrenal korteksten salınan hormonlardır. Diğer androjenlerin öncül maddeleri olmaları dışında bu hormonların antioksidan fonksiyonları olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. DHEA'nın oral ya da parenteral olarak verildiğinde dokularda farklı mekanizmalarla antioksidan özelliklerinin gösterildiği çeşitli hayvan deneyleri mevcuttur. Yapılan bazı insan hücre kültürü çalışmalarında da DHEAS'ın H_2O_2 'ye bağlı toksisiteyi azalttığı gösterilmiştir.

Psikojenik stres, vitiligo etyolojisinde rol oynayan önemli bir faktördür. Stres ve stresli yaşam olayları, vitiligonun ortaya çıkmasını ve alevlenmesini tetikleyebilir. Fakat bunu hangi biyokimyasal mekanizmalarla yaptığı aydınlatılmış değildir. Psikojenik stres, vücutta çeşitli fizyolojik mekanizmaları harekete geçirebilmektedir. Bu mekanizmalardan biri ve üzerinde en çok çalışılanı hipotalamo-pitüiter-adrenal aks sonucunda adrenal korteksten salınan kortizoldür. Akut ve kronik stres sonucunda artan kortizol aynı zamanda 'stres hormonu' olarak da tanımlanmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda DHEA(S) seviyelerinin de stresten etkilendiği gösterilmiştir. Yükselmiş seviyelerinin stres toleransı ile ilgili olduğu ve akut

durumlarda yükseldiği, uzamış streste ise seviyelerinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir.

Bu bilgiler ışığında planladığımız çalışma kapsamında amacımız, stresin hastalarımızda hangi düzeyde olduğunu ve biyokimyasal mekanizmalarla olabilecek bağlantısını araştırmaktır. DHEAS hormonunun hem stresli durumlarda seviyelerinde azalma meydana geldiği, hem de antioksidan fonksiyonlarının olduğu, hatta oksidatif stresle ilgili olarak H₂O₂'ye bağlı hasarı azalttığı düşünöldüğünde, bu hormonun vitiligoda olası değişimi araştırmaya değer bulunmuştur. Ayrıca stresle ilişkili başka bir hormon olan kortizolün de çalışmaya eklenerek, hastaların yaşadığı stresin bu hormonların seviyelerine olan etkisinin araştırılması planlandı. Böylece hastaların yaşadığı stresin, baktığımız hormonlar üzerinden biyokimyasal olarak bir değişiklik yapıp yapmadığı incelendi. Stres çok genel bir tanım olduğu için strese neden olabilecek farklı durum ve hastalıkları (depresyon, anksiyete, kişisel stres algısı, yaşanan olumsuz yaşam olayları vb.) ölçmek için çeşitli ölçekler kullanıldı ve bunların kortizol ve DHEAS seviyeleriyle ilgileri araştırıldı. Ayrıca hastaların kliniği de alt gruplara ayrılarak, hormonlarla ve ölçek puanlarıyla değişiminin olup olmadığı incelendi. Biyokimyasal stresi kortizol ve DHEAS değişimleri üzerinden değerlendirerek vitiligoda klinik, psikojenik stres ve biyokimyasal stres arasında bir etkileşimin olup olmadığını araştıran çalışmamızın, vitiligonun etyopatogenezini aydınlatmak için katkı sağlayacağı kanısındayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Melanositler ve Melanin Biyosentezi

Melanositler, omurgalı embryosunda kapanan nöral tüpün arka kısmından köken alan, pigment üreten hücrelerdir. Progenitör melanoblastlar dorsolateral olarak göç edip mezodermal ve ektodermal tabakaları geçerek kıl follikülü ve deriye, ayrıca da iç kulak (koklea), göz (koroid, siliyer cisim ve iris) ve leptomeninkse ulaşırlar. Pigment üreten hücreler fetal epidermiste hamileliğin 50. gününde saptanabilir. Melanoblast göçü ve melanosit diferansiyasyonu çeşitli sinyal moleküllerinin etkisi altındadır. Bu göçün en önemli sinyali c-Kit olarak kabul edilmektedir [1], [2].

Kutanöz melanositler, sitozolik organelleri olan melanozomlarda depoladıkları ve daha sonra dendritik yapıları vasıtasıyla çevre keratinositlere transfer ettikleri melanin pigmentini sentezler. Keratinositler sürekli olarak deskuame olduğundan, pigmentasyonu sağlamak için melanozom sentezi sürekli olarak yapılarak keratinositlere transfer edilmektedir. Yaklaşık olarak 10 bazal keratinosite 1 melanosit düşmektedir. Toplamda ise bir melanosit yaklaşık 36 keratinosite fonksiyonel olarak temas halinde olup bu keratinositlere melanozom transferi yapar. Bu yapıya epidermal melanin ünitesi adı verilmektedir. Melanosit yoğunluğu mm^2 'de 550 ile 1200 arasında değişmektedir. En yoğun bulunduğu bölge genital bölge ve yüzdür. Güneşe maruz kalan bölgelerde de diğer bölgelere göre daha yüksektir. Kronik güneş ışığı maruziyeti melanosit aktivasyonunu ve melanin üretimini artırır. Melanosit yoğunluğu değişik etnik gruplarda değişmemektedir, dolayısıyla kutanöz pigmentasyon melanosit sayısı ile ilgili değildir; fakat melanositlerin melanojenik aktivitesiyle, olgun melanozomların oranıyla ve keratinositlere transfer ve dağılımıyla ilgilidir. Açık tenli kişilerde melanozomlar daha küçüktür ve kümeler halinde bulunur, daha koyu tenli kişilerde ise melanozomlar daha büyük ve daha koyu renkli olup birbirinden ayrı durumda bulunur. Tüm melanositlerin tirozinaz enzimi sentezleyip melanozom ve melanin oluşturma yeteneği vardır ancak sadece kutanöz melanositler bunu çevre hücrelere aktarma yeteneğine sahiptirler. O nedenle bu melanositlere sekreter melanositler de denir.

Kıl follikülündeki melanositler de sekreter olup anajen evredeki proksimal kıl bulbusunda yerleşmiştir. Her bir melanosite bazal tabakada 1 keratinosit düşmektedir, üst tabakalar da gözönüne alındığında ise 1 melanosit 5 keratinositle temas halindedir. Melanositler anajen evrede proliferer olur, göç eder ve olgunlaşırlar. Melanogenez ve keratinositlere melanin transferi anajen evrede olur. Daha sonra ise geç katajen dönemde melanositler apoptoza uğrar. Farelerde anajen dönemdeki melanosit proliferasyonu ve farklılaşması melanositlerdeki c-Kit ekspresyonuna ve keratinositlerden salınan SF'ye ('Steel Factor') bağlıdır. Epidermisteki rolleri gibi, melanositler kıl da melanini farklılaşmış keratinositlere transfer ederler. Dolayısıyla kişilerdeki saç rengi bu transfer edilen melanin miktarına ve cinsine bağlıdır [1], [2].

Melanin sentezi melanozomlarda olmaktadır. Melanozomlar 4 evrede melanini sentezlemektedir. Evre 1 ve 2 melanozomlar yalnızca melanositlerde bulunurken evre 3 ve 4 melanozomlar keratinositlerde de bulunabilir. Evre 1'de henüz melanin yoktur, ve yüksek tirozinaz aktivitesi vardır. Daha sonra giderek melanin düzeyleri artar ve buna paralel olarak tirozinaz aktiviteleri azalır. Tirozinaz, melanin üretiminde anahtar görevi gören hız kısıtlayıcı enzimdir. Bakır içeren bu enzim tirozinden 3,4 dihidroksifenilalanin (L-DOPA) oluşmasını sağlar. Daha sonra ise L-DOPA, yine tirozinaz tarafından DOPA-kinona okside olur. *Raper Mason* yolu olarak da bilinen bu reaksiyon sonrasında ise DOPA-kinondan ya ömelanin ya da feomelanin sentezi gerçekleşir. Ömelanin kahverengi veya siyah olabilen, molekül ağırlığı yüksek ve çözünmez formken, feomelanin, sentez sırasında DOPA-kinona glutasyon veya sistein eklenip sisteinilDOPA oluşturularak sentezlenen sarı/kırmızı renkli, düşük molekül ağırlıklı ve çözünebilen formdaki melanin şeklidir. Ömelaninler koyu renkli kişilerde bulunurken feomelaninler ise sarı saçlı ve kızıl kişilerde bulunmaktadır [1], [2].

Melaninin esas fonksiyonu, UV radyasyonuna bağlı (280-400 nm) olabilecek DNA hasarına karşı korumayı sağlamaktır. UV ışığını absorbe ederek ve dağıtarak bunu yapar. Melanin tarafından emilen UV ışık, enerjinin daha az toksik formu olan ısıya dönüştürülür. Fakat melaninin kendisi ve melanin ara ürünleri de hücrelere zararlı olabilir. Reaktif oksijen bileşikleri oluşturarak UVA (320-400 nm) ile

indüklenen DNA hasarı yapabilir [3]. Açık renkli kişilerdeki UV kaynaklı melanomaların daha yüksek olmasının nedeninin de feomelaninin ve diğer melanin ara ürünlerinin pro-oksidan kapasitesine bağlı olabileceği belirtilmiştir [4].

UV maruziyeti, insanlarda pigmentasyon oluşumuna neden olur. Bunun için 2 tip pigmentasyon tanımlanmıştır: *Erken (geçici) pigmentasyon*, UVA maruziyeti ile oluşan ve maruziyetten sonra dakikalar içerisinde oluşup saatler içerisinde kaybolan pigmentasyondur. UVA maruziyetiyle olgunlaşmamış melanin formlarının oksitlenerek renklerinin koyulaşması sonucu oluşur. Ayrıca melanozomlar da dendritlerin uçlarına doğru hareket etmektedir. *Geç (kalıcı) pigmentasyon* ise UVB ışığının tirozinaz aktivitesini artırarak melanin sentezini artırmasıyla oluşur ve daha fazla melanin içeren melanozomlar keratinositlere aktarılır. UVB maruziyeti sonrası günler içerisinde oluşur ve etkisi haftalarca devam eder [2].

2.2 Vitiligo

2.2.1 Tanım

Vitiligo, herhangi bir yaşta görülebilen, nedeni henüz tam olarak açıklanamamış, melanosit kaybına yol açarak, büyüklükleri ve yaygınlığı değişken, keskin sınırlı, depigmente süt beyazı renginde alanlar oluşturan kazanılmış bir deri hastalığıdır [5].

2.2.2 Tarihçe

Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen vitiligo antik çağlardan beri binlerce yıldır bilinen bir hastalıktır. Milattan önceki yıllardan itibaren vitiligoyu tanımlamak için çeşitli kelimeler kullanılmıştır. Hint literatüründe milattan önce 1500-1000 yıllarında ‘kilas’ ve ‘palita’ kelimeleri, Hint kutsal kitabı Manusmriti’de ‘svitra’, Kuran’da ‘baras’ gibi kelimeler vitiligoyu tanımlamak için kullanılmıştır. ‘Vitiligo’ kelimesi ise ilk olarak Romalı doktor Celcus’un Latin tıp klasiği ‘De Medicina’da kullanılmıştır. Latince, leke anlamına gelen ‘vitium’ veya benekli dana anlamına gelen ‘vitellus’ kelimelerinden köken aldığı tahmin edilmektedir [2], [6].

2.2.3 Epidemiyoloji

Vitiligo, en sık görülen pigmenter bozukluktur. Her iki cinste eşit olarak görülmesine karşın bazı çalışmalarda kadınlarda hafifçe daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Fakat bunun kozmetik nedenlerden dolayı kadınların daha sık başvurmaları nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Vitiligo, tüm ırkları etkileyebilen bir hastalıktır [5]. Prevalansı % 1-2 arasında olmakla birlikte yapılan çalışmalarda insidansı %0.14-8.8 aralığında bildirilmiştir [7]. Türkiye’de ise bu oran %0.15-0.32 arasında bildirilmiştir [8]. Vitiligo her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte sıklıkla başlama yaşı 10-30 yaş aralığıdır. Ailesel vakalar görülebilmesine karşın kalıtımı klasik Mendel paternine uymamaktadır. Vitiligolu hastaların yaklaşık olarak %20’sinin en az bir vitiligolu birinci derece akrabası bulunmaktadır. Vitiligolu kişilerin birinci derece akrabalarında ise vitiligo gelişme riski 7-10 kat artmıştır [5].

2.2.4 Etyoloji

Genetik

Vitiligonun ailesel yatkınlık oluşturması ve akrabalarda görülme riskinin normal popülasyona göre yüksek oluşu genetik kalıtımı düşündürmektedir. Fakat bu kalıtımın basit şekilde otozomal dominant veya otozomal resesif gibi klasik Mendel paterninde değil, multifaktöryel, poligenik şekilde olduğu düşünülmektedir [2]. Vitiligonun genetiği inkomplet penetrans, multiple lokus duyarlılığı ve genetik heterojenite ile karakterizedir [9]. Kalıtımı melanin biyosentezi, oksidatif stres cevabı ve otoimmünite regülasyonu ile ilgili genleri içerebilir [5]. Vitiligoda genetik faktörlerin etkisi yapılan çeşitli ailesel çalışmalarda araştırılmıştır. Vitiligolu hastaların %30’undan fazlasında bir aile üyesinin etkilendiği tespit edilmiştir [2]. Bu oran birinci derece akrabalarda %20’dir. Bir çalışmada erken başlangıçlı vitiligo hastalarının (30 yaş öncesi) daha çok akrabasında vitiligoya rastlanmış ve bu kişilerde hastalık daha yaygın olarak saptanmıştır [10]. Bu bulgu, özellikle erken başlangıçlı vitiligonun patogenezinde genetik geçişin daha önemli olabileceğini düşündürmektedir. Genetik uzaklık arttıkça hastalık riskinin düşmesi poligenik katılım için karakteristiktir. Erken başlangıçlı vitiligoda inkomplet penetrasyonla birlikte dominant bir kalıtımın olabileceği, geç başlangıçlı vitiligoda ise çevresel

tetikleyiciler ile birlikte ortaya çıkan resesif bir kalıtımın olabileceği düşünülmüştür [9]. Beyaz ırkta yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada jeneralize vitiligo hastalarının kardeşlerindeki risk %6.1 olarak saptanmıştır. Bu normal popülasyona göre kat kat yüksektir. Aynı çalışmada monozigotik ikizlerdeki oran %23 olarak bulunmuştur [11]. Fakat, benzer ikizlerin, tüm genlerini aynı şekilde paylaştıkları için bu birliktelik yine de sınırlıdır ve bu da genetik dışı çevresel faktörlerin hastalık patogenezinde rol oynayabileceğini hatta belki de genetik faktörlerden daha fazla rolü olduğunu düşündürmektedir [12].

İnsan lökosit antijenleri (HLA) ile vitiligo arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. HLA, 6. kromozomun kısa kolunda lokalize olan insan majör histokompatibilite kompleksidir (MHC) ve bu bölgedeki diğer lokuslarla yakından bağlantılıdır. Dolayısıyla, vitiligo ilişkili HLA allelleri hastalığın direkt nedeni olmayıp genetik belirteci olarak düşünülebilir. Bunun nedeni, majör histokompatibilite bölgesi içinde, farklı bir lokusta hastalığa neden olan allelle birlikte kalıtıldığı için olabilir [9]. HLA ile yapılan çeşitli çalışmalarda çeşitli sonuçlar bulunmuştur.

Vitiligo ile ilişkili olabilecek genler henüz kesin olarak tanımlanmamıştır, fakat aday genler vardır. ‘Transporter associated with antigen processing protein-1’ (TAP1), ‘Antigen 4 of cytotoxic T lymphocytes’ (CTLA-4), ‘Angiotensin converting enzyme’ (ACE) ve ‘Catalase’ (CAT) genleri fonksiyonel aday genler, çeşitli kromozomlarda bulunan AIS, AIS2, AIS3 ve SLEVI lokusları ise pozisyonel aday genler arasında sayılabilir.

Sonuç olarak vitiligonun genetiği hakkında henüz net konsensus sağlanamamakla birlikte hastalığın tek lokuslu basit Mendel kalıtım modelinden ziyade çoklu lokus değişimlerini içeren bir genetik heterojenite gösterdiğini söyleyebiliriz.

Çevresel - Tetikleyici Faktörler

Vitiligo başlatıcı veya ağırlaştırıcı çeşitli çevresel faktörler vardır. Psikojenik ve fiziksel stres bunlardan başlıca olanlarıdır. Hastaların belli bir kısmı hastalığının başlangıcını iş kaybı, aile bireyi kaybı, kaza, hastalık veya bunlar gibi

major stres yaratabilecek başka nedenlere bağlamaktadırlar [2]. Hastalığın başlangıcından veya yayılımından önceki son 6 ayda majör emosyonel stres tarif eden hastalar %40 civarındadır. Fakat genel popülasyonda da yaşamlarının herhangi bir zamanında emosyonel stres tarifleyen kişi oranı yaklaşık olarak aynıdır. Bu nedenle vitiligolu hastaların belirttikleri stresin hastalıkları için önem derecesi ve melanosit kaybını tetikleyebilecek biyokimyasal mekanizmaları aktive edip etmediği henüz belli değildir [13].

Vitiligoyu tetikleyebilecek diğer bir faktör de fiziksel stres, yani travmadır. ‘Kutanöz hastalıkları olan bireylerde travmatize olan etkilenmemiş deri alanlarında da lezyonların gelişmesi’ olarak tanımlanan bu olayın adı Köbner fenomenidir. Fiziksel (yara, kesi, kaşıyarak yolma), mekanik (friksiyon), kimyasal/termal (yanık ve güneş yanığı), allerjik veya iritan reaksiyonlar (kontakt dermatit, aşılama, dövme), kronik bası, inflamatuvar dermatozlar (psoriazis...) ve tedaviler (radyoterapi, fototerapi, topikal immünoterapi) gibi köbner fenomenini tetikleyen çok değişik travma çeşitleri mevcuttur. Fakat bazen bu gibi fiziksel travmaları takiben postinflamatuvar hipopigmentasyon gelişebilir ve vitiligo köbnerizasyonunu düşündürebilir. Bu gibi kararsız durumlarda Wood lambası ile muayene ve gerekirse uzun süre takip edilerek karar verilebilir. Vitiligoda gözlenebilen Köbner fenomeninin patofizyolojisi ve klinik önemi henüz tam aydınlatılmış değildir. İmmünolojik mekanizmalar, melanosit büyüme faktör yetersizliği ve artmış oksidatif stres Köbner fenomeninde depigmentasyona yol açan olası mekanizmalar olarak öne sürülmektedir. Vitiligoyu tetikleyebileceği düşünülen başka bir çevresel faktör ise enfeksiyonlardır. Özellikle suçlanan sitomegalovirüse (CMV) ait DNA yapıları vitiligolu hastaların derilerinde normal kontrollere göre daha fazla saptanmış ve bu virüs suçlanmıştır. Fakat genel popülasyonda da CMV seropozitifliği yüksek olduğundan etkisi tartışmalıdır. [14].

2.2.5 Patogenez

Vitiligo, patogenezinde hem genetik hem de genetik olmayan faktörlerin rol aldığı bir hastalıktır. Genellikle kabul gören, vitiligolu deride fonksiyonel melanositlerin yokluğudur ve bu melanositlerin histokimyasal olarak tespit edilemediği, bunun nedeninin melanositlerin yıkıma uğramalarıdır. [15]. Bununla

beraber, farklılaşmamış ve melanojenik aktivitesi olmayan melanositlerin vitiligolu deride bulunabileceği ileri sürülmüştür. Aslında vitiligolu deride melanosit yıkımını ultrastrüktürel olarak gözlemlemek pek olası değildir. Bir çalışmada uzun süreli vitiligo lezyonları olan hastalarda bu lezyonlarda melanositlerin bulunduğu gösterilmiştir. Vitiligolu deriden alınan örneklerde melanosit kültürleri üretilebilmiştir ve katalaz ile hidrojen peroksidin temizlenmesiyle fonksiyonlarını geri kazandıkları gösterilmiştir [16]. Vitiligodaki olası melanosit yıkımının yavaş ilerleyen ve melanosit sayısının progresif olarak azaldığı bir süreç olduğu düşünülmektedir.

Melanositler dışında epidermiste keratinositler ve Langerhans hücrelerinde de değişiklikler saptanmıştır. Keratinositlerde sitoplazmik vakuolizasyon ve ekstraselüler granüler materyal (hasarlı keratinositlerin sitoplazmalarından kaynaklandığı düşünülen) normal görünümlü yakın deride ve daha nadir olarak lezyonlu deride gösterilmiştir. Histokimyasal teknikler (ATPaz) ve monoklonal antikolar (anti CD1a ve HLA-DR) ile değerlendirilen Langerhans hücre yoğunluğu çeşitli çalışmalarda artmış, azalmış veya normal olarak rapor edilmiştir. Özellikle sınıra yakın hücrelerde şişme, kısalmış dendrit gibi dejeneratif değişiklikler gözlemlenmiştir. Langerhans hücrelerinin fonksiyonlarında da bozulmalar vardır. Tüm bu gözlemler, vitiligonun bütün olarak keratinosit-Langerhans hücresi-melanosit birimini etkilediğini düşündürmektedir [15].

Vitiligonun patogenezi için çok çeşitli çalışmalar yapılmış ve farklı hipotezler öne sürülmüştür. Bugüne kadarki bilimsel çalışmalarda klasik olarak adı geçen hipotezler nöral hipotez, otoimmün hipotez ve kendi kendine yıkım hipotezleridir. Bu hipotezler melanositlerin, ya vitiligo patogenezinde primer hedef olarak, ya da daha az spesifik bir hedef olarak farklı biyolojik olayların sonucu olarak yıkıma uğradığını ileri sürmektedir. Fakat bunlardan hiçbiri tek başına vitiligo patogenezi için yeterli olmamıştır. Melanositlerin yıkımı da açık olarak gösterilememiştir. Depigmente yamaların oluşması için melanositlerin tamamen ölmesine gerek olmadığı, bunun yerine, melanogenezin inhibisyonu veya melanositlerin defektif adezyonu sonucu kaybolabileceği ileri sürülmüştür [17]. Patogenezi açıklayacak hipotezlerdeki çeşitlilikler de düşünülerek, son zamanlarda

vitiligonun spesifik bir mekanizma ile oluştuğu değil de farklı mekanizmaların bulunduğu, multifaktöryel, çeşitli patolojik yolların bir sonucu olarak ortaya çıkan, bir hastalıktan ziyade bir sendrom olabileceği de ileri sürülmüştür. [5]. Aşağıda vitiligonun patogenezinde adı geçen bu mekanizmalar incelenecektir:

Nöral Hipotez

Nöral hipotez melanositlerin ve sinir sisteminin ortak embriyolojik orijinden gelmesinden köken alır. Nöral hipoteze göre sinir sonlanmalarından salınan nöropeptidler, katekolaminler ve metabolitleri, veya genel olarak artmış sempatik sistem aktivitesi melanosit hasarlanmasında kritik rol oynar [5],[17]. Bu hipotez ilk olarak 1959 yılında Lerner tarafından geliştirilmiştir [6]. Hipotezine temel oluşturan faktörler; sinir yaralanması olan hastalarda denerve alanlardaki deride bildirilen vitiligo vakalarının bulunması, klinik olarak segmental ve dermatomal vitiligonun varlığı, vitiligolu alanlarda artmış adrenerjik aktivite göstergesi olan terleme artışı ve vazokonstriksiyonun olması, ve hayvan modellerinde sinir lifleri kesilince gözlenen depigmentasyon olarak belirtilmiştir. Daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarda da periferik sinirleri ve/veya sempatik sistemi ilgilendiren çeşitli bozulmalar tespit edilmiştir ve nöral hipotez teorisini destekleyen bulgular olarak kabul edilmiştir. İrisleri sempatektomize edilen kahverengi gözlü tavşanlarda göz renginde açılma tespit edilmiştir [18]. Depigmente yamalarda kanama zamanında uzama ile yüzey sıcaklığı ve terlemede artış gibi kolinerjik aktivitede artış saptanmıştır [19]. Etkilenmiş derideki keratinosit ve melanositlerde monoamin oksidaz A aktivitesinde artış saptanmıştır. Keratinositlerin kontrol keratinositlere göre 4 kat fazla norepinefrin ve 6.5 kat daha az epinefrin salgıladığı tespit edilmiştir [20]. Nöral krest kökenli melanositlerin depigmente deride serbest sinir sonlanmaları ile temas halinde oldukları gözlenmiştir [21],[22]. Depigmente yamaların ortası ve periferindeki alanlarda dermal Schwann hücrelerinin bazal membranlarında kalınlaşma ve dejeneratif-rejeneratif otonomik sinirler gözlemlenmiştir [23–25]. Vitiligolu hastaların perilezyonel derilerinde interselüler adezyon molekülü -1 (ICAM-1), interferon gama ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) seviyelerinde artış saptanmıştır. In vitro yapılan bir çalışmada bir nöropeptid olan nörotensinin melanosit TNF- α üretimini normale göre 500 kat fazla artırdığını, bunun UVB

irradiyasyonuna göre 50 kat daha fazla olduğunu ve bu sonucun nörojenik kontrolü düşündürdüğü belirtilmiştir [26–28]. Erken, aktif, veya yakın zamanda aktif olan vitiligo hastalarında, dopamin metaboliti homovanilik asit ve norepinefrin ile epinefrin metaboliti vanilmandelik asitin üriner atılımında artış saptanmıştır. Aktif depigmentasyonu olan hastalarda plazma veya idrarda katekolamin metabolitlerinin artışının, depigmentasyonun nedeni veya sekonder bir fenomen olabileceği belirtilmiştir [29–32]. Vitiligolu hastaların plazmasında norepinefrin değeri yükselmiş olarak bulunmuştur [33]. Katekol-O-metiltransferaz (COMT) aktivitesi vitiligolu epidermiste kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur [34]. Beta-2 adrenerjik reseptörlerin kültüre vitiligo derisinde daha fazla eksprese edildiği görülmüştür [35]. Vitiligolu deride β endorfin ve metenkefalin salınımında bozukluk tespit edilmiştir [36]. Akrafa olan siyah renkli farelerde epinefrin beyaz renkli tüy çıkmasını sağlamıştır [37]. Primitif hayvanlarda melanoforların direkt adrenerjik inervasyona sahip olduğu gözlenmiştir [38].

Tüm bu gözlemler çeşitli nöropeptidlerin melanosit hasarında rolü olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmalarda en fazla dikkat çeken ve vitiligo patogenezinde rolü olabileceği düşünülen, sempatik sinir sistemi belirteçlerinden biri olan katekolaminlerdir. Katekolaminler ve metabolitleri çeşitli çalışmalarda, özellikle aktif vitiligo hastalarında, deri, plazma ve idrarda yükselmiş olarak bulunmuştur. Fakat vitiligolu derideki katekolamin seviyelerinin melanositleri öldürebilecek konsantrasyonda olmadıkları belirtilmiştir ve bunun hastalığın nedeni olarak değil sonucu olarak ortaya çıkabileceği düşünülmüştür. Hastalığın başında veya aktif zamanında gözlenen katekolamin yükselmesi hastada lezyonların görünümünden kaynaklanan stres nedeniyle olabilir. Fakat, bir çalışmada vitiligolu hastalarda hem lezyonlu hem lezyonsuz deride, katekolamin sentezinde de anahtar enzim olan tirozin hidroksilazın esansiyel kofaktörü olan (6R) 5,6,7,8 tetrahidrobiopterinin (6-BH₄) de novo sentezinde artış olduğu ve bunun norepinefrin artışına yol açtığı saptanmıştır [39]. Bu bileşiklerin sentezleri sırasında toksik oksijen radikallerinin oluştuğu bilinmektedir. Belki de oluşan bu toksik oksijen radikalleri, oksidatif stres defansında bozulmalar olduğu da öne sürülen melanositler için yıkıma yol açan mekanizmalardan biri olabilir. Bu da patogeneizde nöral ve ototoksik mekanizmaların birlikte bulunabileceği modellerle uyumludur.

Otoimmün Hipotez

Otoimmün hipotez, self toleransın bozulması sonucu, ya sitotoksik T hücreleri gibi hücrel immün mekanizmalar, ya da melanosit yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikolar gibi hümmoral immün mekanizmalarla melanositlerin yok olduğunu öne sürer. Vitiligo ile diğer otoimmün hastalıkların birliktelikleri iyi bilinmektedir ve vitiligo patogenezi açıklamakta otoimmün hipoteze dayanak noktası oluşturmaktadır. Özellikle Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi tiroid hastalıkları, Addison hastalığı, diabetes mellitus ve daha ender olarak da diğer otoimmün hastalıklar vitiligo ile birlikte görülebilmektedir. Otoimmün hastalıklarda tipik olarak gözlenen gerileme ve relaps dönemlerinin olması; UV fototerapisi, topikal ve oral steroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri gibi immünsüpressif tedavilere yanıt; dolaşımdaki anti-melanosit antikolarının varlığı; perilezyonel deride saptanan T hücre infiltratları; deride ve dolaşımdaki anti-melanosit sitotoksik T hücreleri ve Th-1 tipi cevaptaki proinflamatuvar sitokin paterninin gözlenmesi otoimmün patogenez için diğer dayanak noktaları arasında sayılmaktadır [40].

Vitiligo hastalarının serumlarında melanositlere karşı antikolar tespit edilmiştir. Bu antikolar tirozinaz ve tirozinaz ilişkili protein 1 ve 2 (TYRP1 ve TYRP2) gibi çeşitli melanosit antijenlerine karşı gelişmektedir. Yakın zamanda, otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 ve idiyopatik vitiligo hastalarında, erişkin insan derisindeki melanositlerde eksprese edilen transkripsiyon faktörleri SOX9, SOX10 ve melanin konsantre hormon reseptörü -1 (MCHR-1), otoantijenler olarak tanımlanmıştır [41]. Vitiligoda hümmoral immüniteyi destekleyen başka bir gözlem de, normal deriyle greftlenmiş çıplak farelerde vitiligolu hastadan alınan serum enjeksiyonu sonrası melanositlerin yok olduğunun tespit edilmesidir [41].

Hücrel immünitenin de vitiligoyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Perilezyonel epidermisi infiltre eden T hücrelerinin çoğunlukla skin homing reseptör (kutanöz lenfosit ilişkili antijen, CLA) ve interlökin 2 (IL-2) reseptörü eksprese eden CD8⁺ T hücreleri olduğu görülmüştür. Bu CLA⁺ T hücreleri, esas olarak yok olan melanositlerin çevrelerinde birikmektedir ve çoğunluğu perforin ve granzim B eksprese etmektedir. İnterselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve HLA-DR'nin yok olan melanositlerle immün infiltratın etkileştiği deri bölgesinde

fokal olarak eksprese edildiği saptanmıştır. Bu gözlemler skin homing T hücrelerinin vitiligoda melanosit ölümünde majör rol oynadığını düşündürmektedir. Skin homing, melanosit spesifik sitotoksik T lenfositleri (CTLs) sıklıkla otoimmün vitiligosu olan hastaların periferik kanında saptanmaktadır ve melanositlerin yıkımıyla ilişkili oldukları şüphesini güçlendirmektedir [41]. Bir çalışmada, kanda dolaşan spesifik CTLs bulunan hastalar incelenmiş ve bu CD8⁺ T hücrelerin Melan-A/MART-1 ('Melanoma Antigen Recognized by T Cells'), glikoprotein100 ve tirozinaza karşı spesifik sitotoksik cevap geliştirdiği gözlemlenmiştir [42]. Melan-A/MART-1'e yönelmiş HLA-A2 ile sınırlı melanosit spesifik CD8⁺ T hücrelerinin varlığının hastalık aktivitesi ile ilgili olduğu gösterilmiştir [41]. Vitiligolu deriden elde edilen T hücre topluluğunda, spesifik olarak melanosit antijeni Melan-A/MART-1'e spesifik CLA eksprese eden CTL'ler tespit edilmiştir. Tüm bu gözlemler vitiligonun CD8⁺ T lenfosit aracılı bir hastalık olduğu hipotezini desteklemektedir [15].

Kendi Kendine Yıkım Hipotezi (Oksidatif Stres Hipotezi)

Kendi kendine yıkım hipotezi, melanosit yıkımına neden olan esas olayın oksidatif stres olduğunu öne sürer. Buna göre çeşitli biyokimyasal reaksiyonlar esnasında oluşan toksik ara ürünler ve serbest radikaller antioksidan mekanizmaların yetersizliği nedeniyle elimine edilemezler ve melanosit hasarına yol açarlar. Bu konu ileride '2.3 Oksidatif Stres ve Vitiligo' bölümünde daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Melanosit Sağkalımında Azalma Teorisi

Bu teori, melanositlerin erken apoptoza girdiğini veya hayatlarını devam ettirmesi için gereken faktörlerde defekt olduğunu öne sürmektedir. Bcl-2^{-/-} farelerde ilk kıl follikül siklusunun normal olmasına karşın ilerleyen sikluslarda progresif olarak kıl follikül melanositlerinde azalma olarak, tüyelerinin giderek grileştiği ve beyazlaştığı gözlenmiştir. Bunun nedeninin ise melanositlerin erken apoptozu nedeniyle olabileceği düşünülmüştür [43]. Fakat yapılan ileri araştırmalarda apoptozu düzenleyen moleküllerde normal kontrol pigment hücrelerine göre anlamlı

bir değişiklik gözlenmemiştir ve bu apoptoz regüle eden proteinlerin bozukluğunun vitiligoya neden olmayabileceği bildirilmiştir [44].

Çeşitli çalışmalar kök hücre faktörü (Stem cell factor = SCF)/KIT/mikroftalmi ilişkili asosiye transkripsiyon faktörü (MITF)/Bcl-2” yolunun melanosit ömrünü devam ettirmede önemli olduğunu göstermiştir [45], [46]. KIT-pozitif melanositlerin vitiligo lezyonlarında azaldığı gösterilmiştir ve vitiligo lezyonlarının kenarında MITF-M protein ekspresyonunda azalma gözlenmiştir. SCF gibi keratinosit kaynaklı faktörlerin de ekspresyonunun azaldığı vitiligo keratinositlerinde gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar SCF/KIT/MITF yolundaki bozulmanın melanositlerin pasif olarak ölümünden sorumlu olabileceğini göstermektedir [15].

Konverjans Teorisi

Vitiligonun klinik bulgularının değişkenliği, hastalar arasında etyolojilerin farklı olabileceği sonucunu akla getirmektedir. Etyopatogeneizde rol oynayan faktörlerin hiçbirinin tek başına açıklayıcı olmadığı ancak tüm teorilerin patogeneze az da olsa katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Buna göre stres, toksik bileşiklerin birikimi, enfeksiyonlar, otoimmünite, mutasyonlar, bozulmuş hücresel çevre ve bozulmuş melanosit göçü/proliferasyonu gibi nedenlerin tümü vitiligo etyopatogenezine değişen oranlarda katkıda bulunmaktadır [47].

Melanositoraji Teorisi (Transepidermal Melanosit Kaybı)

Bu hipotez, in vivo yapılan bir çalışmada, jeneralize vitiligo hastalarında minör mekanik travma sonrası melanositlerin kronik olarak ayrılıp transepidermal olarak kaybedildiği tanımına dayanmaktadır [48]. Melanositlerin in situ olarak mı öldükleri yoksa başka mekanizmalar yüzünden mi kaybedildikleri henüz aydınlatılmış değildir. Melanosit yıkımı bugüne kadar net olarak gösterilememiştir. Vitiligo lezyonu sınırında inflamasyon gözlenmesi de pek olası bir bulgu olmadığı için melanositlerin nekrozdan ziyade apoptoz ile ölebileceklerini düşündürmektedir. Fakat bugüne kadar apoptoz da tam olarak gösterilememiştir. Vitiligonun sürtünme yerlerinde daha sık gözlendiği de gözönüne alınarak normal pigmente epidermiste melanosit tutunması ve sağkalımı üzerine sürtünmenin etkisi araştırılmıştır.

Sürtünme sonrası belirli saatlerde alınan biyopsilerde vitiligo hastalarının epidermisindeki melanositler, stratum spinosum, granüler tabaka, stratum korneum gibi suprabazal bölgelerde görülmüştür. Bu gözlem üzerine vitiligo hastalarında kronik melanosit kaybının, muhtemelen farklı süreçler sonucu hasar gören melanositlerin transepidermal eliminasyonu ile olabileceği ileri sürülmüştür [48]. Bu ayrılmanın ekstremiteler ve gözkapakları gibi daha kuvvetli veya sürekli friksiyon olan bölgelerde daha fazla olduğu bu yüzden lezyonların buralarda daha çok görülebileceği ileri sürülmüştür [17]. Melanositlerin kronik olarak ayrılıp transepidermal olarak kaybını mekanik travma yanında mevcut otoimmün, nöral ve bozulmuş antioksidan mekanizmaların kolaylaştırabileceği ve patogeneze katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Böylece daha önce patogeneze suçlanan mekanizmalar dışlanmadan hepsinin melanosit kaybına zemin hazırlayabileceği belirtilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da bunu destekleyen bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmada, epidermisi çıkarılmış dermis üzerine normal sağlıklı insan epidermisinden elde edilen keratinosit ve melanositler ile, segmental olmayan vitiligo hastalarının lezyonel olmayan normal derilerinden elde edilen keratinosit ve melanositler değişik kombinasyonlarda rekonstrükte edilerek, katekolamin, hasta serumu ve hidrojen peroksite maruz bırakılmıştır. Deney sonunda vitiligolu hastalarının melanositlerinin rekonstrükte epidermise yapışmasının daha limitli olduğu ve bunun vitiligo melanositlerinde bulunan intrinsik bir defekte işaret ettiği, vitiligolu derideki keratinositlerin buna katkıda bulunduğu, ve maruz bırakılan stresör maddelerin de melanosit kaybına katkıda bulunduğu gözlenmiştir [49]. Daha önce yapılan bir çalışmada kültüre dendritik melanositlerin fizyolojik hidrojen peroksit (H₂O₂) maruziyeti sonrası ölmeyip dendritlerini yitirdikleri gözlemi de bahsedilen bu teori için uygundur [17].

2.2.6 Klinik

Vitiligo lezyonları tipik olarak bir veya birden çok, keskin sınırlı, tebeşir veya süt beyazı renginde, büyüklükleri değişken amelanotik makül veya yamalardır. Bu lezyonlar yuvarlak, oval veya lineer şekilli olabilir. Lezyonlar hızı değişken oranda sentrifugal olarak genişler. O yüzden lezyon kenarları genellikle konveksdir ve normal deriyi invaze eder görünümündedir. Müköz membranlar da dahil olmak üzere

vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Fakat daha sıklıkla görüldüğü yerler vardır; bunlar hiperpigmente bölgeler olan yüz, el dorsumu, meme başları, aksilla, umblikus, sakrum, inguinal ve anogenital bölgeler gibi yerlerdir. İlk lezyonlar genellikle eller, önkollar, ayaklar ve yüzde gelişir. Yüzde gelişen lezyonlar ise daha ziyade perioral ve perioküler bölgelerde görülmektedirler [5], [15]. Ayrıca kemik çıkıntılar veya el-ayağın dorsal yüzleri gibi travmaya açık bölgelerde de sık görülmektedir. Açık tenli bireylerde vitiligo lezyonları çok belirgin değildir, fakat Wood lambası incelemesinde veya güneşlenmekle belirginleşir. Esmer kişilerde ise normal deri ile lezyonlu deri arasındaki kontrast daha belirgindir. Lezyonlar genellikle asemptomatik olmalarına karşın nadiren hastalar kaşıntı hissedebilir [15]. Vitiligolu bölgede bulunan kıllarda da beyazlaşma görülebilir (lökotrişi), hatta bazen normal deri üzerinde de beyaz kıllar görülebilir. Lökotrişi çeşitli çalışmalarda vitiligo hastalarında %10-60 arasında bildirilmiştir. Epidermal ve folliküler melanositlerin farklı davranışlar sergileyebildikleri düşünüldüğünde bu değişkenlik normal olarak kabul edilebilir. Lökotrişi gözlenmesi ile hastalık aktivitesi arasında ise herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır. Skalpte vitiligo tutulumu olduğunda sıklıkla lokalize beyaz veya gri saç bulunan yamalar şeklinde gözlenir (poliozis), fakat skalpteki tüm saçların veya dağınık şekilde az sayıda follikülün tutulumu şeklinde de gözlenebilir [15]. Vitiligoda köbnerizasyon görülmesi de olası bulgulardandır. Giysilerin basınca maruz kalan yerleri dışında kesik, yanık, güneş yanığı, çizik; hatta psoriasis, ekzema, kontakt dermatit iyileşme bölgelerinde de izlenebilmektedir [6].

Vitiligoda klinik olarak tutulumun yaygınlığı ve depigmentasyon alanlarının dağılım şekline göre farklı klinik tipler tanımlanmıştır:

Fokal vitiligo: Bir bölgede genellikle soliter, veya bazen de birkaç küçük makülün dağınık olarak bulunmasıdır.

Segmental vitiligo: Unilateral olarak bulunan, dermatomal veya dermatomalmiş gibi izlenen bir dağılımda vitiligo maküllerinin bulunmasıdır. Bu tipteki vitiligo klinik olarak diğerlerine göre farklılık gösterir. Daha erken yaşta ortaya çıkma eğilimindedir ve tiroid hastalığı veya diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülme eğiliminde değildir. Nöral peptidlerdeki değişiklik nedeni ile olduğu patogeneizde

suçlanmaktadır. Segmental vitiligosu olanların yarısından fazlasında poliozis de bulunur.

Akrofasyal vitiligo: Distal parmaklar ve yüzün tutulduğu tiptir.

Jeneralize vitiligo: 'Vitiligo vulgaris' olarak da isimlendirilir. En sık gözlenen tiptir. Depigmente yamalar geniş bir alana yayılmıştır ve genellikle simetrik olarak bulunurlar.

Üniversal vitiligo: Depigmente yama ve maküller vücudun tama yakın çoğunluğunu tutmaktadır. Sıklıkla multiple endokrinopati sendromu ile birlikte dir.

Mukozal vitiligo: Yalnızca müköz membranların tutulduğu tiptir.

Vitiligonun tipik görünümünün yanı sıra görünümüne göre de çeşitli varyantları bildirilmiştir:

Triokrom vitiligo: Normal ve depigmente deri rengine ilaveten ikisinin arasında, üçüncü bir renk oluşturan hipopigmente renkte lezyonların olması durumunu tanımlar. Koyu deri rengine daha belirgindir.

Kuadrikrom vitiligo: Normal, depigmente ve hipopigmente renklere ek olarak perifoliküler alanlarda repigmentasyon alanlarının 4. renk olarak bulunmasını tanımlar. Bu da koyu renkli kişilerde daha belirgindir.

Pentakrom vitiligo: Üstte sayılan 4 renge ilaveten dermal melanin inkontinansını yansıtan mavi-gri renkli hiperpigmente alanların gözlendiği hastalar için tanımlanmıştır.

Punktat vitiligo: Konfeti tip olarak da isimlendirilir. Bu hastalarda çok sayıda, küçük, keskin sınırlı maküller vardır.

İnflamatuar vitiligo: Vitiligo maküllerinin kenarlarında eritemli alanların var olmasını tanımlar. Güneş maruziyeti sonrası da beyaz renkli vitiligo makülleri eritemli hal alır, fakat inflamatuvar vitiligoda eritem lezyon kenarındadır ve hafif eleve olarak inflamatuvar bir görünüm verir.

Eşlik Eden Diğer Bulgu ve Hastalıklar

Melanositler epidermis dışında göz, iç kulak, meninks gibi diğer vücut bölgelerinde de bulunabilir. Dolayısıyla vitiligoya deri, saç ve kıl rengindeki değişiklikler dışında diğer bulgular da eşlik edebilir. Bazı hastalarda oftalmolojik yakınmalar olmasa da çeşitli oküler bulgular saptanabilir [5]. Uveal bölge (iris, siliyer cisim ve koroid) ve retinal pigment epiteli pigment hücreleri içerir ve bu bölgelerde pigment anomalileri gözlenebilir. Yaygın vitiligolu hastalarda bile iris renginde değişiklik olmamasına rağmen bu pigment bölgelerde depigmente alanlar hastaların %40'ında saptanabilir [50–52]. Ayrıca, vitiligo hastalarında üveit insidansında artış vardır ve üveiti olan hastalarda da vitiligo insidansı beklenenden yüksektir [53]. Melanositler iç kulaktaki membranöz labirente de bulunur. Vestibüler boşluk en yoğun olarak bulunduğu bölgedir [6]. Vitiligo hastalarında sensöriyel duyma kaybı olup olmadığı tartışmalıdır. Fakat 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 [54].

Vitiligo hastalarının çoğunluğu genel olarak sağlıklı olsa da, diğer otoimmün endokrinopatiler bu hastalarda daha sık gözlenebilmektedir. En sık ilişkili olduğu endokrinopati, tiroid disfonksiyonu ile giden ya hipertiroidizm (Graves hastalığı) ya da hipotiroidizmdir (Hashimoto tiroiditi). Bu durumda genellikle vitiligo tiroid bozukluğundan daha önce ortaya çıkmaktadır. Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, alopesi areata ve diabetes mellitus gibi hastalıklar da vitiligo hastalarında daha sık rastlanmaktadır. Otoimmün poliendokrinopati sendrom 1 veya APECED ('Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis-Ectodermal Dystrophy') gibi poliglandüler disfonksiyonu olan pek çok hastada da vitiligo gözlenir. Bu hastalar vitiligo açısından da takip edilmelidirler. Vitiligonun eşlik ettiği diğer hastalıklar ise Vogt-Koyanagi-Harada ve Alezzandrini sendromudur [55], [5], [15].

Klinik Seyir ve Prognoz

Vitiligo hastalığının başlangıcı sinsidir. Çoğu hasta depigmente lezyonlarını, özellikle güneş gören alanlarda, tekrarlayan güneş maruziyeti olan ilkbahar-yaz aylarında, normal ve hastalıklı deri arasındaki renk farkı belirginleşince farkeder. Lezyonun erken dönemde yavaşça pigmentlerini kaybederek daha keskin sınırlı depigmente bir maküle dönüştüğü ve sonra sentrifugal olarak genişlediği düşünülmektedir. Hastalığın başlangıcı asemptomatiktir ve sıklıkla tek, bazen birden çok maküller şeklinde başlamaktadır. Hastalığın seyri ise öngörülemezdir. Yeni lezyonların oluşumu ve mevcutların genişlemesi ile hastalık yayılır. Doğal seyri normalde yavaşça ilerlemesidir, fakat hastalık yıllarca durağan bir şekilde kalabilir veya bazen hızla yayılabilir. Birkaç hafta ve hatta birkaç günde bile tüm vücudu kaplayabilir. Kendiliğinden veya güneşle tetiklenen repigmentasyon oluşabilir ancak tam ve kalıcı repigmentasyon nadirdir. Hastalık aktivitesini klinik olarak değerlendirmek için bir fikir birliği oluşturulamamıştır. Aktif ve durağan vitiligo tanımları dünya genelinde olarak kabul görmüş tanımlar değildir. Vitiligo aktivitesini skorlamak için ise geçerli bir skorlama sistemi mevcut değildir [15].

2.2.7 Histopatoloji

Vitiligolu deride hiç melanositin olmadığı iddia edildiği gibi bunun yavaş bir süreç olduğu ve az sayıda melanositin gözlenebileceğini söyleyenler de vardır. Dolayısıyla lezyon bölgesi olan dermoepidermal bileşkede ya melanosit yoktur veya çok az vardır. Gümüş boyası veya dopa reaksiyonu ile iyi gelişmiş vitiligo lezyonları melanositlerden yoksun görünürler. Perifere doğru genişleyen alanlarda veya hipopigmente alanlarda ise az sayıda dopa-pozitif melanosit ve bazal tabakada bazı melanin granülleri bulunabilir. Nadiren, depigmente alan sınırında süperfisyal perivasküler ve likenoid mononükleer hücre infiltratı ile birlikte vakuoler değişiklik gözlenebilir [56]. Lezyon içerisinde nadiren melanosit bulunabileceği ve düşük dopa pozitifliğinin olabileceği de belirtilmiştir [15]. Erken lezyonlarda lezyon sınırında süperfisyal, dermal, perivasküler ve perifoliküler olabilen, esas olarak lenfositlerden oluşan bir infiltratın gözlenebileceği ve bunun melanositleri yıkıma uğratan hücre- aracılı immün cevapla uyumlu olabileceği ileri sürülmüştür [57]. Çeşitli melanosit belirteçleri ile yapılan bir immünohistokimyasal çalışmada vitiligo lezyonlarında

melanosit tespit edilememiştir [58]. Ayrıca erken melanosit farklılaşmasında oluşan bir protein olan KIT reseptörünün vitiligolu deride saptanamamış olması melanosit prekürsörlerinin de lezyonlarda bulunmadığı sonucunu düşündürmektedir [15].

2.2.8 Tanı-Ayırıcı Tanı

Vitiligo tanısını koymak için öykü ve fizik muayene sıklıkla yeterlidir. Ayırıcı tanıda ve açık renkli kişilerde tanıya yardımcı olmak ve hastalığın yaygınlığını belirlemek için Wood lambası kullanılabilir. Wood lambası, 320-400 nm dalga boyundaki ışınları filtreleyerek geçişine izin veren bir lambadır. Çıplak gözle görülemeyecek veya farkedilemeyecek floresans veren maddeleri daha rahat görmemizi sağlar. Cilt üzerinde floresans veren maddeler deride normalde bulunan elastin, kollajen, aromatik aminoasitler, melanin öncülleri ve ürünleri gibi bazı maddeler ve dış kaynaklı faktörlerdir. Melaninin normal fonksiyonu ışığı bloke ve absorbe etmesidir. Melaninin olmadığı vitiligoda ise deriden yansıyan ışık gözümüze keskin sınırlı mavi-beyaz ışık olarak yansır. Bu şekilde normal deri, hipopigmente ve depigmente lezyonlar arasında daha rahat ayırım yapılabilir. Dermatoloji kliniklerinde doğuştan veya edinsel hipopigmente lezyonlara sık rastlandığı için ayırıcı tanıyı yapmak önemlidir. Erken lezyonlar veya parsiyel pigment kaybı ile giden lezyonlar diğer hipopigmentasyon nedenlerinden ayırt edilmelidir. Postinflamatuvar hipopigmentasyon, pitriasis (tinea) versicolor, pitriasis alba, topikal steroid yan etkisi, nevus anemicus, nevus depigmentosus, Ito'nun hipomelanozu, tuberoskleroz, lepra, mycosis fungoides, morfea ve idiopatik guttat hipomelanozis gibi nedenlerle oluşabilir. Depigmentasyon ise kimyasal lökoderma, melanoma veya skleroderma ile ilişkili lökoderma, piebaldizm, Waaldenburg sendromu, postinflamatuvar depigmentasyon ve onkoserkiyaz ve treponematozisin geç dönemleri gibi durumlarda görülebilir.

Vitiligo için spesifik bir labaratuvar bulgusu yoktur. Tam kan sayımı, açlık kan şekeri, vitamin B12, folat, tiroid hormonları serbest T₃ ve T₄, tiroid stimulan hormon, anti tiroid antikoru ve diğer otoimmün belirteçler vitiligoya eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıkları tespit etmek için test edilebilir [2], [15].

2.2.9 Tedavi

Vitiligo, hayatı tehdit eden bir hastalık değildir. Fakat önemli kozmetik sorunlara ve bunun sonucunda sosyal ve psikolojik sorunlara yol açabileceği için tedavisi önem taşır. Seçilmiş olgularda detaylı bir bilgilendirme yapıp hasta da istemiyorsa tedavi verilmeyebilir. Vitiligo için şu an spesifik, vitiligoya özel küratif bir tedavi bulunmamaktadır. Fakat vitiligo tedavisi için birçok farklı alternatif vardır ve tatmin edici sonuçlar alınabilmektedir. Tedavideki amaç öncelikle hastalığı durdurmak, sonra repigmentasyonu sağlamak ve kabul edilebilir kozmetik sonuç olarak bunu mümkün olduğunca kalıcı hale getirmektir. Medikal, cerrahi ve alternatif tedavi yöntemleri mevcuttur. Bunlardan değişik etkinliklerde cevaplar alınmaktadır. Ayrıca hastanın yaşı, lezyonların süresi, yaygınlığı ve lokalizasyonu, vitiligonun klinik tipi tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmaktadır. Mukozal tutulum, pozitif aile hikayesi, köbnerizasyon ve non-segmental vitiligo tipleri tedavisiz bırakıldığında ilerleyici hastalık için risk faktörleridir. Genç hastalar, yakın zamanda ortaya çıkmış hastalık, koyu cilt tipleri ve yüz, boyun ve gövdede bulunan lezyonlar ise daha iyi cevabın alındığı durumlardır [59]. Tedaviye rağmen çoğu hasta vitiligo lezyonları ile ömür boyu yaşamaya devam etmektedir. O yüzden hastanın hayat boyu hastalıkla yaşamasını öğrenmesi ve bununla başedebilmesi, hastanın yaşam kalitesi üzerine olumlu yansır. Gerekli durumlarda hastaya psikolojik/psikiatrik destek vermek gerekebilir. Bunun yanında vitiligoya eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar da sorgulanarak gerekirse tedavi verilmelidir.

Vitiligo için topikal-sistemik, medikal-cerrahi, repigmentasyon-depigmentasyon, ve alternatif tedavi gibi çeşitli tedavi alternatifleri vardır. Genel prensip olarak lezyon yaygınlığı vücudun %10-20'sini geçmiyorsa ilk aşamada topikal tedaviler düşünülmektedir. Daha yaygın hastalıkta ve topikal tedaviye dirençli durumlarda sistemik tedaviler düşünülebilir [60]. Cerrahi tedavi, medikal tedavilere dirençli olgularda ve durağan seyreden lezyonlarda düşünülmelidir. Depigmentasyon tedavisi ise, çok yaygın hastalıkta ve repigmentasyon tedavisine dirençli olgularda bir alternatif seçenek olmalıdır. Tedavinin her aşamasında kamuflej ve psikoterapi uygulanabilir ve hastanın yararınadır [59].

Vitiligonun tedavisi için kullanılan çeşitli seçenekler vardır:

Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler çoğunlukla ilk basamak tedavidir. Kortikosteroidlerin inflamasyon, immünglobulin yapımı ve kompleman aktivasyonunu engellediği bilinmektedir. Çalışmalarda vitiligo hastalarında makrofajlar ve T hücreleri yoğunluklu olarak çeşitli inflamatuvar hücrelere rastlanmıştır [61], [62]. Yükselmiş otoantikolar ve kompleman aracılı melanosit hasarı bildirilmiştir [63]. Kortikosteroidlerle tedavi bu hasarı azaltmakta ve melanosit çoğalmasını ve melanin üretimini artırmaktadır [63], [64]. Kortikosteroid tedavisi etkili monoterapi yöntemidir, aynı zamanda kombine olarak fototerapi ile kullanıldığında en iyi sonuçları verir. Düşük potent steroidler de fayda sağlasa da, yapılan bir meta-analizde sınıf 3 ve 4 steroidlerin daha etkili olduğu gösterilmiştir [65]. Çocuklarda erişkinlere nazaran daha yüksek yanıt oranları görülmektedir. Yüz ve boyun bölgesinde de diğer bölgelere göre daha iyi cevaplar alınmaktadır [59]. Topikal steroidlerin uzun dönem kullanımını oluşabilecek lokal yan etkiler sınırlar. Atrofi, telenjektazi, follikülit, stria oluşumu ve perkutan absorpsiyonla kronik adrenal yetmezlik riskleri nedeniyle potent ve ultrapotent steroidlerin topikal kullanımını 2-4 ayla sınırlandırılması önerilmektedir [60], [66]. Sistemik steroidler de şu an vitiligonun konvansiyel tedavileri arasında yer almasa da, immünsüpresyon yaparak tedavide etkili olabilir. Etkin bir şekilde hastalık ilerleyişini durdurur ve repigmentasyonu indükler, fakat güvenlik profilleri zayıftır ve optimal doz parametreleri belli değildir. Hızlı ilerleyen hastalıkta kullanımı önerilmektedir [60].

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin, lenfosit ve dendritik hücrelerde bulunan bir intraselüler proteindir. Aktive olduğu zaman IL-2 ve TNF- α gibi sitokinler için transkripsiyon faktörü olarak görev görür [67]. Sağlıklı kontrollere kıyasla, vitiligo hastalarının IL-10, TNF- α , ve interferon-gama seviyeleri yüksektir. Takrolimusla tedavi TNF- α seviyelerini düşürmekte [68] ve melanosit ve melanoblast proliferasyonunu desteklemektedir [69]. Yapılan çalışmalarda vitiligo tedavisinde topikal kalsinörin inhibitörleri topikal kortikosteroidlere benzer veya hafifçe daha az etkinlik göstermiştir, fakat etkisi daha önce başlamaktadır [59]. Fototerapi ve lazer tedavisinin etkilerini artırdığını gösteren çalışmalar da vardır. Yan etki profilleri ise iyidir. Eritem, kaşıntı, yanma ve

irritasyon gibi yan etkiler daha sık, hiperpigmentasyon ve akne gibi yan etkiler ise daha seyrek olarak görülebilmektedir [59]. Fakat atrofi riski ve önemli sistemik emilimi yoktur [60] ve bu nedenle kortikosteroidlere göre daha rahat kullanılabilir. FDA'nın uyardığı şekilde teorik olarak malignansi riski açısından dikkatli olunmalıdır, fakat takrolimusla yapılan çalışmalarda bugüne kadar çocuk ve erişkinlerde lenfoma veya non-melanoma deri kanseri için yükselmiş bir risk göstergesi izlenmemiştir [70]. İki yaşından küçük çocuklarda kullanılmaması ve 2-15 yaş arası hastalarda %0.03'lük formunun kullanılması önerilmektedir [59].

Vitamin D3 Analogları

Kalsipotrien topikal bir vitamin D₃ analogudur. Psoriazide, keratinositlerdeki antiproliferatif özelliği nedeniyle kullanılmaktadır [71]. İmmünmodülatuar, melanosit gelişimini ve melanogenezi destekleyici özelliklerinin de olduğu düşünülmektedir [72], [73]. Ayrıca vitiligoda depigmente deride kalsiyum homeostazında bozulma olduğu bilinmektedir [74]. Bu özellikleri nedeniyle vitamin D₃ analogları tedavide denenmiştir. Monoterapi olarak, kalsipotrien topikal kortikosteroidler kadar etkili bulunmamıştır [75]. Fakat steroidlerle kombinasyonda kullanıldığında daha etkili oldukları ve hatta yalnızca steroidle yanıt alınamayan hastalarda tedaviye eklendiğinde yanıt alındığı gözlenmiştir [76]. Fototerapi ile kombinasyonda ise değişken sonuçlar vardır. Yan etki profili çok iyidir ve yalnızca hafif irritasyon bildirilmiştir [59].

Fototerapi-Fotokemoterapi

Ultraviyole ışık 1800'lerden beridir vitiligo tedavisinde kullanılan bir tedavidir. Tam etki mekanizması bilinmemekle birlikte hem immünsüpressif hem de melanosit stimüle edici etkilerinden dolayı fayda sağladığı düşünülmektedir. In vitro çalışmalar hem UVA hem de UVB fototerapilerinin melanosit göçü ve proliferasyonunu uyardığını, melanosit büyümesi için uygun ortam sağladığını, ve otoimmüniteyi engellediğini göstermiştir [77-79].

UVA

320 ile 400 nm arasında dalgaboyuna sahiptir. UVA fototerapisi genellikle fotosensitize edici olan psöralen ile birlikte verilmektedir. PUVA (Psöralen + UVA) fototerapisi melanosit hipertrofini ve melanozom aktivitesini indüklemektedir [80]. Aynı zamanda kıl folliküllerindeki melanositleri stimüle etmektedir, keratinositlerden melanosit büyüme faktörleri salınımını indüklemektedir ve vitiligo ilişkili melanosit antijenlerinin melanosit membranlarındaki varlığını azaltmaktadır [81]. Klinik olarak ise bu perifoliküler repigmentasyon olarak yansımaktadır. PUVA tedavisi topikal ve oral olarak uygulanabilir.

Topikal PUVA

Vücut yüzey alanının az bir kısmının tutulduğu durumlarda uygulanır. El-ayak gibi lokalize bölgelere daha kolaylıkla uygulanabilir. %0.01 veya %0.1 metoksalen uygulandıktan 15-30 dakika sonra UVA verilir. 0.12-0.25 J/cm² olarak başlanan tedavi hafif eritem gelişene kadar dozu artırılır. Haftada 1-3 kez tedavi uygulanabilir. 12 yaşından küçükler için kontraendike değildir. Tedaviden hemen sonra tedavi bölgesi yıkanmalıdır ve UVA güneş koruyucu uygulanmalı ve ek önlemler alınmalıdır. Tedavinin yan etkileri kaşıntı, eritem, ödem ve bül oluşumudur. Fazla doz verilen bir hastada deri nekrozu bildirilmiştir [59], [60].

Oral PUVA

Bu tedavi için 8-MOP 0.2-0.4 mg/kg oral yolla alınır ve 1-1.5 saat sonra 1-2 J/cm²'den başlayıp artırılan dozlarla UVA'ya maruz kalınır [60]. Tedavi haftada 2-3 gün uygulanır. Hastalar tedavi sırasında ve sonrasında UVA engelleyici güneş gözlüğü kullanmalıdırlar. Ayrıca sonrasında geniş spektrumlu güneş koruyucular ve kapatıcı giysiler kullanmalıdırlar. PUVA fototerapisinin yan etkileri sıklıkla eritem, kaşıntı, bulantı ve baş ağrısıdır [82]. Kserozis, transaminitis, hipertrikoz, aktinik keratoz, ve çillenme daha seyrek yan etkileridir. Hastalar psöralen içtikten sonra 24 saat boyunca güneş ışığı ve doğal UV ışıktan çok iyi şekilde korunmalıdırlar, aksi takdirde yanıklar oluşabilir. Bu tedavi ayrıca non-melanoma deri kanserleri ve melanoma riskini hafifçe yükseltmektedir [83–85]. Oral psöralenler 12 yaşından küçükler için kontraendikedir.

Fotokemoterapi için psöralenler dışında UVA ile birlikte khellin ve fenilalanin gibi ajanlar da kullanılmaktadır.

UVB

Son yıllarda vitiligo tedavisinde, 311 nm dar bant UVB tedavisi (dbUVB) PUVA fotokemoterapisine göre klinik olarak daha iyi sonuçlar vermiştir ve PUVA tedavisini geride bıraktmıştır. dbUVB melanin üretilmesi için gerekli olan tirozinaz enzimini indüklemekte ve melanozomların yüzeyinde anti melanom antikoru HMB45'in sunumunu artırmaktadır [86]. PUVA ile kıyasla dbUVB tedavisi repigmentasyon için ya eşit [87], [88] ya da daha iyi [89], [90] sonuçlar vermiştir. Başlangıç dozlar 100 ile 250 mJ/cm² arasında değişmektedir ve lezyonlarda yeterli eritem sağlanana kadar her seans %10 ile 20 arasında doz artırılmaktadır. Tedaviye haftada 2 veya 3 devam edilir, fakat kesinlikle 2 gün ardarda verilmez [91]. dbUVB tedavisi sırasında kaşıntı, yanma, eritem, deskuamasyon, geçici hiperpigmentasyon, bül oluşumu, ülserasyon ve kserozis gibi yan etkiler gözlenebilmektedir [92], [93]. Fakat melanom veya non-melanom deri kanserleri için artmış risk görülmektedir [94]. Ayrıca PUVA'ya kıyasla avantajları tedavinin daha kısa sürmesi, fotosensitize ilaç alınmaması ve buna bağlı bulantı gibi gastrointestinal yan etkilerin görülmemesi, tedavi sonrası korunmaya gerek duyulmaması, karaciğer ve böbrek bozukluğu olan hastalarda, hamilelerde ve emziren annelerde ayrıca çocuklarda kullanılabilmesidir. Ayrıca lezyonlu ve lezyonsuz deri arasında daha az kontrast oluşturmaktadır [95]. dbUVB 6 yaş üzeri çocuklar ve erişkinler için jeneralize vitiligo tedavisinde ilk seçenektir.

PUVA tedavisi için maksimum verilecek kümülatif doz 1000J/cm² veya 200 seans olarak belirlenmiştir. dbUVB için net bir limit belirlenmemiştir; 300 seans olarak önerilmektedir [15], [59].

Lazer Tedavisi

Lazer tedavisi vitiligo için göreceli olarak yeni kullanılmaya başlanan bir tedavi yöntemidir ve son 10 yılda popülerite kazanmıştır. Etki mekanizmasının konvansiyonel fototerapi gibi olduğu düşünülmektedir; fakat lazerler daha hedefe yönelik tedavi sağlamakta, daha az total vücut irradiasyonuna neden olmakta ve

sağlıklı deriye daha az yan etki yapmaktadır. *Monokromatik Excimer Lazer* (308 nm) vitiligo için üzerinde en çok çalışılmış ve kullanılan lazer tedavisidir. *Helyum Neon Lazer* ise 632.8 nm’de ışık üretmekte olup konvansiyonel tedavilere daha zor cevap veren segmental vitiligoda kullanılmaktadır. *Mikrofototerapi* (311 nm) ise yeni üretilen bir lazer türü olup 311 nm UVB dalgaboyunda (mikrofototerapi) ışık vermektedir. Yapılan 458 hastalık geniş bir çalışmada mikrofototerapi lazeri ile çeşitli diğer konvansiyonel topikal tedaviler kıyaslanmıştır. Mikrofototerapi monoterapi olarak kullanıldığında hastaların %72’sinde %75’ten fazla repigmentasyon sağlamıştır. Kombinasyon tedavilerinde ise en iyi sonuçlar betametazon dipropiyonat ile alınmıştır (%90.2 hastada %75’ten fazla repigmentasyon). Diğer kombinasyon tedavileri de mikrofototerapi monoterapisine göre daha iyi sonuçlar vermiştir [96].

Antioksidanlar

Topikal Antioksidan Tedavi

Psödokatalaz:

Katalaz, deride normalde bulunan ve H_2O_2 ’yi uzaklaştırıp buna bağlı toksisiteyi azaltan bir antioksidan enzimdir. Katalazın vitiligolu deride azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca H_2O_2 ’nin de arttığı bilinmektedir. Geliştirilen bir normal insan katalazı analogu (psödokatalaz) vitiligo tedavisinde denenmiştir. Kontrol grubu kullanılmadan yapılan bir çalışmada, hastalara günde iki kez psödokatalaz ve kalsiyum içeren krem ile haftada iki kez dbUVB tedavisi uygulanarak 33 hastanın 30’unda (%90) el ve yüz bölgesinde lezyonların tam repigmentasyonu sağlanmıştır [97]. Kontrollü bir çalışmada ise modifiye psödokatalaz-KUS (PC-KUS) krem Ölüdeniz klimatoterapisiyle (Doğal UV ışık maruziyetinin maksimum, fototoksitenin minimum olduğu düşünülen bir tedavi şekli) kombine edilerek verilmiştir. Çalışmanın sonucunda psödokatalaz kremle klimatoterapi kombinasyonunun, plasebo kremle klimatoterapi ve yalnızca klimatoterapiye göre daha hızlı repigmentasyon sağladığı görülmüştür [98]. Kontrolsüz, retrospektif yapılan farklı bir çalışmada da tüm vücuda dbUVB ile aktive edilmiş PC-KUS uygulanan 71 vitiligolu çocukta; yüz/boyun bölgesinde 71 hastanın 66’sında,

gövdede 61 hastanın 48'inde, ekstremitelerde 55 hastanın 40'ında ve en az fayda gören el/ayak bölgesinde 53 hastanın 5'inde %75 ve üzeri repigmentasyon sağlandığı tespit edilmiştir [99]. Yapılan başka bir çalışmada da psödokatalaz köpük hastaların el ve yüz bölgesine haftada iki kez suberitemojenik dbUVB ile birlikte uygulanmış fakat repigmentasyon izlenmemiştir [100]. Bu yapılan çalışmalar sonucunda psödokatalazın özellikle belirli bir ışık maruziyeti ile birlikte belli başlı bölgelerde etkili olduğunu, ve bunun patogeneizde oksidatif stresin rol aldığı bir göstergesi olduğunu düşünebiliriz.

Katalaz ve Süperoksit Dismutaz

Her ikisi de antioksidan özellikteki bu enzimler kombine olarak topikal formda bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada bu formülasyon %0.05 betametazon ile randomize çift kör bir çalışmada kıyaslanmış ve 10 aylık tedavi sonunda repigmentasyon için benzer sonuçlar alınmıştır. Ayrıca önemli bir yan etki saptanmamıştır [101].

Oral Antioksidan Tedavi

Oral antioksidan tedavinin katalazı yükselttiği ve reaktif oksijen bileşiklerini azalttığı gösterilmiştir. Yapılan bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada 35 hastaya dbUVB ile birlikte alfa lipoik asit, C vitamini, E vitamini ve çokludoymamış yağ asitleri içeren oral antioksidan tedavi verilmiştir. %75 üzeri repigmentasyon sağlanan hasta sayısı plasebo grubunda %18 olarak saptanırken antioksidan tedavi verilen grupta bu %47 olarak saptanmıştır. Ayrıca periferik kan mononükleer hücrelerinde katalaz aktivitesinin %114 yükseldiği ve reaktif oksijen bileşiklerinin %60 azaldığı saptanmıştır [102]. Bu çalışma antioksidan tedavinin dbUVB'nin klinik etkisini artırdığını göstermiştir. E vitamininin adjuvan olarak dbUVB'ye eklenerek yapılan farklı bir çalışmada da bu vitaminin, vitamin verilmeyen kontrol grubuna göre dbUVB'nin etkisini artırdığı ve lipid peroksidasyonunu önlediği gösterilmiştir [103]. Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada oral ginkgo biloba monoterapisi plaseboya kıyasla hastalık ilerlemesini yavaşlatmıştır ve daha çok hasta sayısında belirgin repigmentasyon sağlamıştır [104]. Amerikanın subtropik bölgelerinde bulunan bir eğreltiotu olan 'Polypodium

leucotomos' bitki ekstraktı antioksidan, immünmodülatuar ve fotoprotektif özellikleri bulunması nedeniyle oral olarak günde 250 mg konvansiyonel fototerapi tedavisine (dbUVB) eklenmiştir ve özellikle kafa ve boyun bölgesinde repigmentasyonu artırdığı gözlenmiştir [105]. Ayrıca bu oral antioksidan maddenin PUVA ve UVB fototerapisinin kutanöz fototoksitesini azalttığı vitiligosu olmayan sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmayla gözlenmiştir [106]. Folik asit ve B₁₂ vitamini ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır fakat değişken sonuçlar alınmıştır [60].

Depigmentasyon Tedavisi

Yaygın hastalığı olan ve gözle görünür yerlerinde az alanlarda normal pigmente deri bulunan hastalar için uygun olan bir tedavi şeklidir. Fakat bu hastalar dikkatlice seçilmelidir, hayat boyu katı bir şekilde güneşten korunabilecek hastalar bu tedavi için değerlendirilmelidir. %20 monobenzil eter hidrokinon (monobenzon) bu tedavi için en çok kullanılan ajandır. Q-anahtarlı ruby ve alexandrite lazerler de depigmentasyon amacıyla kullanılabilir [107].

Kamuflaj

Vitiligo lezyonlarının çeşitli kozmetikler ve giysiler ile kapatılması, vitiligo seyrine direkt etki etmemekle birlikte, özellikle gözle görülen bölge lezyonlarının varlığında, hastaya psikososyal açıdan fayda sağlar ve yaşam kalitelerine katkıda bulunur.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, diğer tedavilerden yeterli kozmetik fayda görmeyen hastalar için uygun bir seçenektir. Normal deriden alınan melanositler kullanılır. Başarı yakalamak için seçilecek hastalarda köbner fenomeninin olmaması, durağan hastalığının olması (en azından 6 ay boyunca), skar-keloide yatkınlığının olmaması ve minigraft testinde olumlu sonuç alması önemlidir. Enfeksiyon, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, skar oluşumu ve köbner fenomeni sonucu verici bölgede de depigmentasyon gelişimi cerrahi tedavilerin genel yan etkileridir. Cerrahi tedavi için melanosit doku greftleri veya melanosit hücre greftleri kullanılabilir [59], [60].

2.3 Oksidatif Stres ve Vitiligo

Oksidatif Stres

Oksidatif stres, vücutta oluşan reaktif oksijen bileşikleri (ROB) ile bunların temizlenme mekanizmaları olan antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin reaktif oksijen bileşikleri yönüne kaymasıdır. Aerobik organizmalar yaşamak için oksijene ihtiyaç duyarlar ve oksijenden çeşitli biyokimyasal yollarla enerji elde ederler. Fakat bu oksijenin kullanımı esnasında, bazıları hücre ve dokular için son derece toksik ve zararlı olabilen reaktif oksijen bileşikleri ortaya çıkar. ROB'lar aslında oksijen kaynaklı serbest radikallerdir. Serbest radikaller yapılarında bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronu barındıran, kısa ömürlü, kararsız, düşük molekül ağırlıklı ve son derece reaktif atom veya bileşiklerdir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan serbest radikaller, yani ROB'lardır. Bu radikaller birçok biyokimyasal ve metabolik reaksiyonda rutin olarak oluşmaktadırlar. ROB'lar fizyolojik seviyelerde transkripsiyon regülasyonu, sinyal molekülü olarak ve enfeksiyon patojenlerine karşı korunmada kullanılırlar. Mitokondri, endoplazmik retikulum, sitozol ve nükleer membranlar ROB'ların kaynaklarıdır. Mitokondride respiratuar solunum esnasında demir ve kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle moleküler oksijen (O_2) süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) indirgenir. Reaktif olan ve hücre hasarı yapabilen bu süperoksit radikali daha sonra kofaktör olarak bakır kullanan süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile daha az reaktif olan H_2O_2 ve oksijene çevrilir. H_2O_2 ise daha sonra dokularda bulunan katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerle su ve oksijene dönüştürülerek etkisiz hale getirilir. H_2O_2 diğer serbest radikaller kadar reaktif değildir, fakat önemli bir oksidandır; çünkü biyolojik membranları geçip çeşitli reaksiyonlarla çok daha reaktif olan hidroksil radikaline (OH^{\cdot}) dönüşebilir. Dolayısıyla H_2O_2 , ROB potansiyeli için bir belirteç olarak düşünülebilir. ROB'lar hücrelerin çeşitli yapılarıyla reaksiyona girip bu yapıları bozabilirler. Hücre zarındaki doymamış fosfolipidlerin çift bağıyla reaksiyona girip hücre membranlarını bozabilirler. Lipid peroksidasyonu denen bu olay sonucu endoplazmik retikulum ve lizozom gibi intraselüler membranlar ve plazma membranının bütünlüğü bozularak çeşitli proteazlar ve Ca^{2+} hücre içerisine girebilir ve hücre nekrozuna neden olabilir.

ROB'lar ayrıca proteinlerde polipeptid zincir fragmentasyonu ve sülfidril grupları arasında çapraz bağlantı oluşturabilir, bu şekilde enzimlerin fonksiyonlarını da bozabilirler. ROB'ların diğer bir önemli etkisi de DNA'da zincir kırılmalarına ve anormal çapraz bağlara yol açabilmesidir. Yani, çeşitli hücrelerin lipid, protein ve DNA kısımlarıyla reaksiyona girip hasar verebilirler. Bu bileşikler endojen kaynaklı olabileceği gibi eksojen kaynaklı nedenlerden dolayı da oluşabilir. Eksojen faktörlerle ROB üretimine yol açabilecek nedenler arasında bazı kimyasallara maruziyet, bazı ilaçlar, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı, alkol ve uyuşturucu maddeler sayılabilir. Vücudu bu serbest radikallerin aşırı üretimine ve vereceği zararlarına karşı koruyan antioksidan sistemler vardır. SOD, CAT, GPx, glutatyon transferaz gibi enzimler, melatonin gibi hormonlar, askorbik asit, α -tokoferol, β -karoten gibi vitamin türevleri, çinko, selenyum gibi inorganik maddeler ve farklı organik maddeler çeşitli antioksidanlara örnek olarak sayılabilir. İşte bu antioksidan mekanizmaların vücutta oluşan serbest radikalleri elimine etme hızı yetersiz kaldığında vücut için zararlı olan oksidatif stres durumu ortaya çıkar [40], [108–110].

Oksidatif stres ile ilgili hastalıklar:

Çeşitli hastalıkların veya olayların oksidatif stres ile ilgili olabileceklere ileri sürülmektedir. Ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi-reperfüzyon, inflamasyon, kistik fibrozis, karsinogenez, tip 2 diyabet, Parkinson, Alzheimer hastalığı gibi durumların oksidatif stresle ilgisi olduğu düşünülmektedir. UV ile ilgili deri kanserleri, deri yaşlanması, fotosensitif hastalıklar, psoriasis, vitiligo, atopik dermatit, akne vulgaris, irritan kontakt dermatit, Behçet hastalığı, esansiyel hiperhidroz gibi hastalıklar başta olmak üzere çeşitli dermatolojik durumlarla ilgili de oksidatif stres mekanizmaları suçlanmaktadır [108], [110].

Vitiligo ve oksidatif stres:

İnsan derisi, çevre ile vücut arasında bulunan ve her ikisinin etkileşimini sağlayan bir organdır. Deri sürekli olarak, ya kendileri oksidan maddeler olan ya da ROB oluşmasını katalizleyen çok sayıda fiziksel, kimyasal ve biyolojik ajanlara maruz kalır. Bu bileşikler de proteinleri denatüre edebilir, apoptotik yolları

bozabilir, nükleer ve mitokondriyal DNA'ya zarar verebilir ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına aracılık edebilirler. Çeşitli çalışmalarda vitiligolu deride oksidatif strese ait bulgular elde edilmiştir [40]. İlk kez 1991 yılında Schallreuter tarafından vitiligolu hastaların hem lezyonlu hem de lezyonsuz derilerinde düşük epidermal katalaz aktivitesi gösterilmiştir ve tüm epiderminin bu hastalıkla tutulmuş olabileceğini düşündürmüştür [26]. Katalazın ise, daha önce de Aronoff'un [111] tespit ettiği gibi, kendi substratı olan H_2O_2 tarafından geri dönüşümsüz olarak inaktive edildiği bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda da normal sağlıklı bireylerin melanositlerinin keratinositlerine göre H_2O_2 'ye karşı daha duyarlı olduğu ve bunun nedeninin melanositlerin düşük katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesi olabileceği belirtilmiştir [112],[113].

Vitiligolu hastaların epidermisinde yüksek miktarlarda H_2O_2 birikimi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu yüksek miktarlardaki H_2O_2 birikiminin nereden kaynaklandığı bilinmemekle birlikte zaman içerisinde bunu açıklayabilecek birçok mekanizma öne sürülmüştür. Hem endojen hem de eksojen kaynaklı olarak H_2O_2 oluşabilir ve epidermiste birikebilir. Epidermiste monoamin oksidaz A aktivitesi sonucu [20], 6-biopterin ve sepiapterinin foto-oksidasyonu sonucu [114] H_2O_2 oluşabilmektedir. TNF- α , TGF- β (transforming growth factor- β), EGF (epidermal growth factor) ve PDGF (platelet-derived growth factor) gibi sitokinler ve NADPH oksidaz aktivitesi ile nötrofil ve makrofajlar da H_2O_2 oluşturma potansiyeline sahiptirler [115–117]. L-arjininden yoksun ortamda nitrik oksit sentaz tarafından [118], pürin bazlarının ürik aside çevrilmesi esnasında ksantin oksidaz (XO) tarafından da H_2O_2 oluşturulmaktadır [119]. 17β -östradiol gibi aromatik fenollerin katekollere oksidasyonu sırasında oluşan süperoksit anyonunun fazlası H_2O_2 'ye dönüşerek epidermiste birikebilir [120]. Tirozinden L-DOPA oluşumunu sağlayan tirozin hidroksilaz ve fenilalaninden tirozin yapımını sağlayan fenilalanin hidroksilaz enzimleri yan ürün olarak H_2O_2 oluşturabilir [121]. ROB ve H_2O_2 oluşturabilen bir diğer mekanizma da vücuda giren ilaç ve zehir gibi yabancı bileşiklerin detoksifiye eden ksenobiyotik metabolizmasıdır [122]. Eksojen kaynaklı olarak da eksternal fenollere, orto- ve para-kinollere, UVA, UVB ve X-Işını maruziyetine bağlı H_2O_2 oluşabilir [118].

Vitiligolu hastalarda epidermiste H_2O_2 birikmesine yol açan çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Tetrahidrobiopterin (BH_4) metabolizmasında meydana gelen bozukluk bunlardan biridir. BH_4 , neredeyse tüm hücrelerde bulunan ve çeşitli enzim aktivitelerinde gerekli olan bir kofaktördür. Oksijen varlığında, (6*R*)-L-eritro-5,6,7,8,-tetrahidrobiopterin ($6BH_4$), aromatik amino asitler L-fenilalanin, L-tirozin ve L-triptofanın hidroksilasyon reaksiyonlarında elektron vericisi olarak bulunur. Dolayısıyla $6BH_4$ melanin, katekolamin ve serotonin sentezlenmesinde önemli bir regülatör olup ayrıca bunun tirozinazı inhibe ettiği gösterilmiştir [123]. $6BH_4$ 'ün vitiligo hastalarında metabolizması de novo olarak bozulmuştur ve izomeri $7BH_4$ 'ün mikromolar birikimi buna eşlik etmektedir. Bu bulgu epidermal emme bülü ekstraktlarında, aynı hastaların materyallerinden alınan melanosit ve keratinosit hücre kültürlerinde gösterilmiştir [39], [124]. $7BH_4$ 'ün mikromolar seviyede bile birikimi fenilalanin hidroksilaz enzimini inhibe edebilir [125]. Fenilalanin hidroksilaz L-fenilalaninden, melanin substratı olan L-tirozin sentezlenmesinde görevli bir enzimdir ve dolayısıyla melanin sentezi de etkilenir [39]. Fenilalanin hidroksilazın inhibisyonuyla L-fenilalanin birikir ve bu in vivo olarak bir çalışmada gösterilmiştir [126]. Bozulmuş $6BH_4$ metabolizması da kompleks etkileşimler sonucunda H_2O_2 'nin birikmesine yol açmakta ve epidermal ünitenin hayatta kalması için potansiyel tehlike oluşturmaktadır [39], [125]. Ayrıca ortamda bulunan H_2O_2 , $6BH_4$ 'i 6-biopterine ve $7BH_4$ 'i 7-biopterine oksidize eder. Vitiligolu hastaların depigmente lezyonlarının Wood lambası ile muayenesinde gözlenen sarı/yeşil veya mavimsi refle bu oksidize 6-biopterin (mavi) veya izomeri 7-biopterinin (sarı/yeşil) birikimine bağlıdır [39], [127–129]. Ayrıca oluşan 6-biopterinin melanositler için de sitotoksik olduğu gösterilmiştir [130]. $6BH_4$ 'in görev aldığı başka bir reaksiyon ise katekolamin sentezidir. Artan $6BH_4$ katekolamin sentezini de artırır ve dolayısıyla katekolamin metabolizması sırasında ara ürün olarak oluşan H_2O_2 'nin birikimine katkıda bulunur [39]. Vitiligoda, pterin metabolizması, melanin ve katekolamin sentezi arasında kompleks etkileşimler vardır. H_2O_2 de bu etkileşimlere aracılık ediyor ve bozuyor olabilir [127]. Epidermiste H_2O_2 birikmesine yol açabilen başka bir mekanizma da ksantin oksidaz (XO) metabolizmasıdır. XO, pürin indirgenmesi sırasında hipoksantin ve ksantine ve ksantin ürik aside oksidatif hidroksilasyonunu katalizleyen bir enzimdir ve bu reaksiyonlar esnasında H_2O_2 oluşmaktadır. XO ayrıca

birçok organda oksidatif strese yol açan ROB oluşumu için majör biyolojik kaynak olarak kabul edilmektedir. Yapısında iki non-hem demir atomu içerir ve bu yapı H_2O_2 ile reaksiyona girerek DNA hasarı yapabilecek çok daha potent bir ROB olan hidroksil ($OH\cdot$) iyonunu üretebilir. H_2O_2 aynı zamanda ürik asidi allantoina çevirdiği için bu metabolit (allantoin) oksidatif stres için iyi bir belirteç olarak kullanılabilir. Vitiligo hastalarında deride XO aktivitesi gösterilmiştir ve plazma seviyelerinde yükselme tespit edilmiştir. Yakın zamanda melanosit ve keratinositlerde de XO aktivitesi gösterilmiştir ve H_2O_2 'in bunu regüle ettiği gözlenmiştir; düşük seviyelerde (10^{-6} M), enzim aktivitesini artırdığı, daha yüksek seviyelerde ise baskıladığı gözlenmiştir. Akut vitiligolu deride allantoin de tespit edilmiştir ve bu da vitiligo da ROB'un rolüne destektir [119]. Bu mekanizmalar dışında da farklı yollarla deride H_2O_2 'in birikebileceği gösterilmiştir. Epidermiste TNF- α seviyelerinde yükselme olduğu ve H_2O_2 üretimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir [116]. İndüklenebilen nitrik oksit sentaz seviyelerinin vitiligolu deride arttığı ve hem H_2O_2 hem peroksinitrit oluşumuna yol açtığı tespit edilmiştir [131]. ROB oluşumuna neden olan bir başka mekanizma da homosistein oksidasyonudur ve vitiligo hastalarında serum homosistein seviyeleri yükselmiş olarak bulunmuştur [132]. SOD enzimi de H_2O_2 oluşumuna yol açabilen nedenlerinden biridir fakat bu konuda yapılan çalışmalarda değişken bulgular saptanmıştır; serumda ve dokuda yükselmiş SOD seviyeleri saptanmakla birlikte bazı çalışmalarda bunlar normal olarak bildirilmiştir [133–136].

Vitiligolu hastalarda farklı mekanizmalarla oksidatif stresin arttığını gösteren pekçok çalışma vardır. Hastalarda hem etkilenmiş hem de perilezyonel bölgedeki melanosit, keratinosit ve Langerhans hücrelerinde oksidatif stresin yol açtığı lipid peroksidasyonunu çağrıştıran ultrastrüktürel değişiklikler gözlenmiştir [137–139], [16]. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehitin (MDA) serum seviyeleri vitiligo hastalarında yükselmiş olarak bulunmuştur [133], [140], [141]. Bazı çalışmalarda serum selenyum seviyeleri yüksek olarak saptanmıştır. Selenyum, glutatyon peroksidaz ve tiyoredoksin redüktaz gibi antioksidan enzimlerin kofaktörü olarak görev yapan bir inorganik maddedir ve bu bulgunun yükselmiş oksidatif stresi kompanze etmek için bir endojen mekanizma sonucu olduğu düşünülmüştür [142], [143]. Serbest radikal temizleyicisi olan tiyoredoksin redüktazın kalsiyum tarafından

inhibe olduğu da bilinmektedir. Bir çalışmada vitiligolu bölgedeki keratinositlerde kalsiyumun hücre içerisine alımında azalma ve ekstraselüler seviyesinde artış tespit edilmiştir [74]. Dolayısıyla yükselen ekstraselüler kalsiyum bu enzimi inhibe edip, temizlenmesi gereken süperoksit seviyesinin artmasına yol açabilir ve bu da epidermiste oksidize ve redükte tiyoredoksin dengesini bozarak tirozinaz inhibisyonu yapabilir. Sonunda da vakuolizasyon ve hücre ölümü gerçekleşebilir. UVA fototerapisinin etki mekanizmalarından biri de intraselüler kalsiyum seviyelerini yükselterek etki göstermesidir [74], [144–146]. Yapılan çeşitli çalışmalarda epidermisteki oksidatif stres araştırılmıştır. Bir çalışmada hem aktif hem de durağan hastalığı olan kişilerde normal kontrollere göre lezyonlu deride SOD, GPx ve MDA yüksek olarak saptanmış, CAT ise aktif hastalığı olanlarda durağan hastalığı olanlara ve kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ve bu durumun oksidatif strete artış ve antioksidan sistemlerde düzensizlik ile ilgili olduğu belirtilmiştir [147]. Sadece durağan jeneralize vitiligo hastalarında yapılan bir doku çalışmasında da benzer sonuç elde edilmiştir [135]. Başka bir çalışmada lezyonlu ve lezyonsuz deride SOD ve CAT aktivitelerine bakılmış ve SOD seviyeleri hem aktif hem durağan vitiligolu kişilerde kontrollere göre daha yüksek bulunurken CAT seviyeleri daha düşük bulunmuştur; ve vitiligo hastalarında hem lezyonlu, hem lezyonsuz deride kontrol grubuna göre oksidatif stresin olduğu belirtilmiştir [148]. Antioksidan defektin jeneralize olarak hücrelerde gözlenen bir durum mu yoksa sadece epidermise mi sınırlı olduğu da araştırılmış ve kanda araştırılan hücre tipine göre değişken sonuçlar elde edilmiştir [134], [149]. Bir çalışmada aktif, durağan vitiligolu hastalarda ve kontrollerde serum MDA, selenyum, A vitamini ve E vitamini, eritrositlerde ise SOD, GPx ve CAT aktivitesi bakılmış ve hem aktif hem durağan hastalıkta oksidatif stres gösterilmiş ve antioksidan sistemlerde düzensizlik gösterilmiştir [150]. Başka bir çalışmada aktif lokalize vitiligo hastalarında eritrositlerde CAT ve SOD aktivitesi ve serumda MDA seviyesi bakılmış ve serum MDA seviyesi ile eritrosit SOD aktivitesi hastalarda daha yüksek bulunurken eritrosit CAT aktivitesi daha düşük bulunmuştur ve oksidatif stres tespit edilmiştir. Melanosit hasarıyla jeneralize oksidatif stresin ilişkili olabileceği belirtilmiştir [151]. Yapılan başka bir çalışmada da aktif ve durağan vitiligolu hastalarda ve kontrol grubunda eritrosit ve periferik kan mononükleer hücrelerinde çeşitli oksidatif stres parametrelerine bakılmıştır ve

sonucunda eritrositlerde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken mononükleer hücrelerde her iki hasta grubunda SOD aktivitesinde yükselme ve özellikle aktif hastalığı olanlarda CAT aktivitesi, indirgenmiş glutatyon ve E vitamini seviyelerinde azalma tespit edilmiştir [149]. Melanosit kültürlerinde [152], [153] ve hem lezyonel hem non-lezyonel vitiligo derisinde H₂O₂ birikimine neden olan düşük katalaz aktivitesi gösterilmiştir [26]. Yine vitiligodaki oksidatif stres hipotezine destek olan başka bir bulgu da vitiligonun topikal psödokatalaz ile repigmentasyonunun olmasıdır [97]. Katalaz aktivitesinin düşük olduğu öne sürülen vitiligolu deride topikal uygulanan psödokatalaz H₂O₂'i etkisiz hale getirip tedaviye katkıda bulunuyor olabilir. Buna bir diğer destek de ex vivo çalışmalarda katalazın, vitiligo hastalarında H₂O₂ maruziyeti sonrası melanosit kültürü üretilmesine yardımcı olduğunun [154] veya fonksiyonlarını geri kazandırdığının [121] tespit edilmesidir. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada da beyaz Leghorn ve çizgili Plymouth Rock tavuklarında in vitro olarak tüylerdeki melanositlerin prematür ölümü antioksidan eklenerek önlenebilmiştir [155]. Oksidan kapasiteye sahip fenol türevlerine bağlı olarak gelişen mesleki vitiligo gözlenmesi de vitiligodaki oksidatif stres teorisine katkıda bulunmaktadır [156–158]. Yapılan başka bir çalışmada da kültüre vitiligo melanositlerinin oksidatif strese karşı duyarlılığının artmış olduğu saptanmıştır [159].

Özetlendiği üzere vitiligolu hastalarda lezyonlu, lezyonsuz deride ve hatta sistemik olarak bazı kan elemanlarında oksidatif stres parametrelerinde artış ve antioksidan mekanizmalarda bozulmalar ve yetersizlikler gösterilmiştir. Melanositlerin bu gibi mekanizmalarla sitotoksositeye maruz kalıp in vivo olarak öldükleri henüz net olarak gösterilemese de oluşan ara ürünlerin ve oksidatif stresin sitotoksik potansiyeli bilinmektedir. Ayrıca yapılan bir çalışmada da kültüre dendritik melanositler fizyolojik H₂O₂'ye maruz bırakılmış ve deney sonucunda melanositlerin dendritlerini yitirdikleri gözlemlenmiştir [17].

2.4 DHEAS ve Oksidatif Stres

DHEA ve DHEAS, her ikisi de primer olarak adrenal korteksten salınan hormonlardır. DHEAS, DHEA'nın adrenal bezde zona retikularis kısmında sülfatlanması sonucu oluşan, hidrofilik, dolaşımda esas olarak bulunan formu ve aynı zamanda dolaşımda en çok bulunan steroid hormonudur [160], [161]. Çeşitli

dokularda DHEA-sulfotransferaz ve hidroksterooid sulfataz enzimleriyle birbirlerine dönüşmektedirler [162]. Adrenal korteks dışında gonadlarda ve az miktarda da beyinde sentezlendikleri gösterilmiştir [160], [162], [163]. DHEAS kandan daha yavaş bir şekilde temizlenmektedir ve yarı ömrü daha uzundur. ACTH uyarımı sonrası DHEA, kortizolle senkron bir şekilde diüurnal varyasyonla salınır ve amplitüdü yaşla birlikte azalır. DHEAS da ACTH uyarımında salınır fakat bu DHEA kadar belirgin değildir. DHEAS'ın diüurnal varyasyonu da belirgin değildir. DHEA(S) seviyeleri, ACTH ve kortizolün aksine yaşa ve cinsiyete bağımlıdır. Kadınlarda DHEAS konsantrasyonu erkeklerin yaklaşık olarak %50-70'i kadardır. Her iki hormonun da seviyesi 2. dekatta pik yapar ve sonra giderek azalarak 7-8. dekatta pik seviyenin yaklaşık %20-30'una iner [162], [164]. Bu hormonlar, klasik olarak diğer androjenlerin öncül maddeleri olarak bilinmektedirler. Fakat biyolojik önemleri hala tam aydınlatılmış değildir [160]. Spesifik reseptörleri olmamakla birlikte farklı reseptörler üzerinden farklı etkilerinin olduğu gösterilmiştir [165].

DHEA, oral beslenme desteği olarak çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Anti-aging, immünmodülasyon, atletik performans artırıcı, bilişsel fonksiyon artırıcı, duygudurum ve libido artırıcı, insülin direncini azaltıcı ve obeziteye karşı zayıflatıcı olduğu gerekçesiyle ilaç kapsamı dışında gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır [160,166,167]. Ayrıca hem DHEA hem de DHEAS hormonlarının antioksidan fonksiyonları olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. DHEA'nın oral ya da parenteral olarak dışarıdan verilerek kalp, beyin, barsak, karaciğer, böbrek, endotel gibi dokularda çeşitli mekanizmalarla antioksidan özelliklerinin gösterildiği çeşitli hayvan deneyi mevcuttur [168-177]. DHEA yanında DHEAS'ın da antioksidan özelliklerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada insan nöroblastom hücre kültürlerine (SH-SY5Y hücreleri) dışarıdan DHEAS verilerek H₂O₂'ye bağlı toksisiteyi azalttığı gözlemlenmiştir [178]. Bu arada H₂O₂'nin vitiligidaki oksidatif stresin merkezinde bulunduğunu ve epidermiste saptandığını, melanosit hasarını bunun başlattığının düşünüldüğünü hatırlatmakta fayda var [121]. İnsan 'retinal pigment epiteli' hücre kültüründe yapılan başka bir çalışmada da bu hücrelere DHEAS verilerek H₂O₂'ye bağlı oluşan toksisitede azalma saptamışlardır [179].

Farelerde yapılan çalışmalarda, hareket kısıtlılığı stresi oluşturularak anksiyete gibi davranış bozukluğunun tespit edildiği, aynı zamanda beyinde oksidatif stresle alakalı olarak malondialdehitte (MDA) artış, glutatyon (GSH), CAT ve nitrik oksit metabolitlerinde (NOs) ise azalma tespit edildiği bildirilmiştir. Öncesinde α - tokoferol ve N-asetilsistein ile antioksidan tedavi verilmesinin ise bu davranışsal ve biyokimyasal bozuklukları azalttığı gözlemlenmiştir [180], [181]. Benzer çalışma DHEAS verilerek de yapılmış ve sonucunda DHEAS'ın hayvanlarda hareketsizlik stresiyle indüklenen davranış bozukluğu (anksiyete) ve oksidatif stres belirteçlerinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca DHEAS'ın etkilerinin stres spesifik olduğu çünkü stres yaratılmayan hayvanlarda bu parametrelerin çok etkilenmediği belirtilmiştir [182].

Bu çalışmalar bize DHEA(S)'in oksidatif strese karşı koruyucu özelliklerinin olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca psikojenik stres (anksiyete) ile oksidatif stres arasında bir birliktelik tespit edilmiştir ve dışarıdan DHEA(S) takviyesiyle her ikisinde de düzelme olduğu bildirilmiştir.

2.5 Stres ve Vitiligo

Stres, insan homeostazına karşı hâlihazırda mevcut olan, veya öyle algılanan bir tehdit durumu olarak tanımlanabilir [183]. Başka bir tanımı ise “kişi-çevre etkileşiminde, kişinin uyumunu tehlikeye sokan ve mevcut kaynakları zorlayan ya da aşan çevre talepleri”dir [184]. Günlük yaşamda ise daha basitçe, “endişe, gerginlik, duygusal çöküntü, benlik tehdidi” gibi eşanlamlarda kullanılabilir. İnsan bedeni ve zihni strese karşı kompleks fizyolojik ve davranışsal cevaplar geliştirir. Bu cevabın yetersiz/fazla/uzamış olduğu durumlarda kişide davranış değişiklikleri ve çeşitli advers fizyolojik değişiklikler görülebilir [183]. Stres ve dermatolojik hastalıkların yakın birliktelikleri ve ortak noktaları vardır. Beyin ve deri her ikisi de ektodermden köken alır. Bu iki sistem birbirlerine sinirler aracılığı ile bağlıdır. Deri duysal-dokunsal uyaranlar dışında öfke, korku, utanma gibi duygusal uyaranlara da cevap verir. Dolayısıyla kişilerin psikolojileri ile dermatolojik hastalıklar arasında ciddi bir bağ olduğu düşünülmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalar da bu görüşü desteklemektedir. Stres ve stresli yaşam olayları, vitiligo yanı sıra psoriasis, atopik dermatit, pruritus, alopesi areata, liken planus, seboreik dermatit, rozasea ve ürtiker

gibi çeşitli dermatolojik hastalıkları başlatabilir veya alevlendirebilir[185], [186]. Hastaların belli bir kısmı hastalığının çıkışını iş kaybı, aile bireyi kaybı, kaza, hastalık veya bunlar gibi major stres yaratabilecek başka nedenlere bağlamaktadırlar [2]. Ayrıca hastaların %40'ında hastalığın başlangıcından veya alevlenmesinden önceki son 6 ayda majör emosyonel stres tarif edilmiştir. Fakat normal popülasyonda da yaşamlarının herhangi bir zamanında emosyonel stres tarifleyen kişiler benzer oranlarda olduğu için vitiligo hastalarının belirttikleri stresin önem derecesi ve melanosit kaybını tetikleyebilecek biyokimyasal değişikliğe neden olup olmadığı henüz aydınlatılmış değildir [13]. Yapılan bir çalışmada yeni tanı vitiligo hastalarında son bir yılda yaşanan stresli olay sayısının kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [187]. Yapılan başka bir çalışmada ise vitiligo hastalarında yaşanan stresli olay sayısının kontrollere göre anlamlı yüksek olmadığı, fakat 3 veya daha üzeri kontrol edilemeyen olayın anlamlı olarak daha yüksek olup vitiligoya zemin yaratabileceği belirtilmiştir [188]. Belki de stresin bu zararlı etkilerinden kişileri stresle başa çıkma davranışları koruyor olabilir.

Patogenezinde stres ve psikolojik bozuklukların yer aldığı vitiligo aynı zamanda yarattığı kozmetik sorunlar nedeniyle kendisi de psikososyal bozulmalara yol açabilir. Özellikle gözle görülen bölgede lezyonları olan hastalar utanma duygusu içerisine girerler. Diğer insanların kendilerini nasıl algıladıklarına duyarlıdırlar ve dışlanacaklarını düşünerek geri çekilirler [189]. Hastalar düşük benlik saygısı ve utanma sonucu sosyal olarak izole olurlar, yaşam kaliteleri azalır. Yapılan bir çalışmada vitiligonun yol açtığı yaşam kalitesi, benlik saygısı ve beden imajında bozulmanın kognitif davranış tedavisiyle olumlu yönde değiştiği ve hatta hastalığın seyrine de olumlu etkiler yaptığı belirtilmiştir [190].

2.6 Stres, Kortizol ve DHEAS

Stres, hipotalamo-pitüiter-adrenal aksı, sempatik sinir sistemini ve sempato-adrenal-medüller sistemi aktive eder. Bunun sonucunda adrenal korteksten glukokortikoidler, adrenal medulladan adrenalın ve noradrenalin, sempatik sinir sisteminden de noradrenalin salınımı olur [191]. Bunların vücutta çeşitli fizyolojik etkileri vardır. Kronik stres durumunda ise bu fizyolojik mekanizmalarda bozulmalar olur. Nöroendokrin ve immünolojik değişiklikler bunlar arasındadır. Kronik stresin

immünolojik etkileri arasında NK (Natural Killer) hücre aktivitesinde azalma, IL-2 ve IL-12'de azalma, IL-6, IL-10, IL-13 ve TNF- α 'da artış, ayrıca Th1/Th2 dengesinde Th2 hücre aracılı cevap yönünde eğilim gösterilmektedir [183],[191]. Ayrıca stresin otoimmün hastalıkların tetiklenmesinde de rolü olduğu düşünülmektedir [192]. Stresin yarattığı nöroendokrin değişiklikler arasında ise kortizol ve DHEA(S) seviyelerinde bozulma mevcuttur. Stres kortizölü yükseltir, bu nedenle kortizol 'stres hormonu' olarak da tanımlanmaktadır. Kortizol, adrenal korteksten salgılanan, salınımı hipotalamo-pitüiter-adrenal aksın kontrolünde olan, sabah en üst seviyede gece ise en alt seviyede olup diüurnal ritmi olan, fiziksel ve psikolojik stres durumlarında salgılanıp çeşitli fizyolojik rolleri olan bir glukokortikoiddir. Birçok çalışmada hem akut hem kronik stresin kortizol düzeylerini artırdığı gösterilmiştir [193]. Çeşitli çalışmalarda psikojenik stres ölçümünde sabah kortizol seviyesi kullanılmaktadır.

Stres ve kortizol seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar vardır. Yapılan farklı çalışmalarda günlük iş stresi, işsizlik, boşanma gibi durumlarda sabah veya gece kortizölünün yükseldiği saptanmıştır [193–196]. Akademik stres gibi daha uzamış dönem stresini araştıran çalışmalarda bu dönemlerde bazısında akşam [197], [198] bazısında ise sabah [199–201] kortizölünün stressiz dönemlere göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bir çalışmada tekrarlayan psikolojik strese karşı 2 farklı yanıt gösteren grup olduğu görülmüştür. Buna göre yüksek ve düşük cevap veren 2 grup tespit edilmiştir; yüksek cevap veren grup tekrarlayan psikolojik strese karşı her defasında aynı şiddette, yükselmiş kortizol cevabı verilirken, düşük cevap veren grupta ise sadece ilk olayda yüksek tepki verilirken sonraki benzer olaylarda tepkinin dozu düşüp normal cevap verildiği gözlenmiştir [202]. Dolayısıyla kişilerde farklı stres yanıtları ve belki farklı stresle başetme davranışları nedeniyle bu değişikliklerin olduğu düşünülebilir. Ayrıca kronik psikolojik stresin insanlarda hem hümoral hem de hücresele immüneyi baskıladığı gösterilmiştir [203].

DHEA(S) seviyeleri ile stres arasındaki ilişki de çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. DHEA(S)'ın, organizmanın strese yanıtında rol aldığı ve yararlı davranışsal ve nörotropik etkilerinin olduğu bildirilmiştir [204]. Birçok prelinik

çalışma DHEA(S)'in, organizmanın stresle tetiklenen nörotoksik hasara karşı savunmasını düzenlediğini göstermiştir: (a) DHEA(S)'in hafızayı artırıcı, antidepresan, anksiyolitik ve antiagresyon özellikleri fare deneylerinde gösterilmiştir; (b) DHEA(S)'in, yine hayvan çalışmalarında nöronal ve glial sağkalım ve diferensiasyonunu artırdığı gözlemlenmiştir; (c) ayrıca DHEA(S)'in kortikosteron, oksidatif stresörler ve glutamat agonisti N-metil-D-aspartat (NMDA) ile indüklenen hipokampal nörotoksisiteyi engellediği gösterilmiştir [205–210]. Bazı dahili hastalıklarda ve kronik yorgunluk sendromu, depresyon, anksiyete, anoreksiya nervoza, şizofreni, posttravmatik stres bozukluğu gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda DHEA(S) seviyelerinin düştüğünü gösteren çalışmalar vardır ve bu klinik çalışmalar DHEA(S)'in, stresin insanlardaki etkisini düzenleyebileceğini düşündürmektedir [204]. Yapılan bir çalışmada, hayatta kalma eğitimi sırasında askerler akut strese maruz bırakılmıştır ve yükselmiş plazma DHEAS/ tükürük kortizolü oranı ile düşük stres kaynaklı semptomların ve daha üstün askeri performansın ilgili olduğu saptanmıştır. Akut stres sırasında DHEAS'ın yükseldiği ve DHEAS/kortizol oranının stresin negatif etkilerine karşı kişiyi koruduğunun göstergesi olduğu belirtilmiştir [211]. Askeri sualtı dalış yeterlik kursu sırasında yapılan bir araştırmada bazal plazma DHEA(S) seviyelerinin daha üstün stres toleransı, daha üstün askeri performans ve daha az stres kaynaklı semptom ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [204]. Tükürükte kortizol/DHEA oranının depresif hastalarda yüksek olduğu [212], adolesanlarda persistan major depresyonun habercisi olduğu belirtilmiştir [213]. Akut stresli bir durumda tükürük kortizol/DHEA oranının negatif duygudurum ile alakalı olduğu ileri sürülmüştür [214]. Kadınlarda yapılan bir çalışmada konsantrasyon, hafıza ve yönetme işlevleri gibi bazı kognitif fonksiyonlarda alınan daha iyi sonuçların kan endojen DHEAS seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [215]. Son 2 ay içerisinde herhangi bir nedenle yasta olan ileri yaş erişkinlerde yapılan bir çalışmada serum kortizol ve DHEAS oranlarına bakılmıştır ve bu kişilerde daha yüksek kortizol/DHEAS oranları ve hatta buna paralel olarak nötrofillerin bakterisidal etkisinde azalma gibi immünolojik değişiklik de tespit edilmiştir [216]. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada 60 gün boyunca günde 2 saat immobilizasyon stresi oluşturularak çeşitli parametrelere bakılmıştır. Stres oluşturulan ve günlük DHEA ile takviye yapılan hayvanlarda, yapılmayanlara göre

bazı stres ilişkili parametrelerde azalma tespit edilmiştir. Ayrıca oksidatif stres göstergesi olan lipid peroksidasyonunun da karaciğer, kalp gibi dokularda takviye yapılmayanlara göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. DHEA'nın sıçanlarda anti stres hormonu olarak davrandığını ve serbest radikal üretimi ve diğer stres ilişkili parametrelerin azalmasına yol açtığı belirtilmiştir [217]. Daha önce de belirtildiği gibi farelerde yapılan deneylerde α -tokoferol ve N-asetilsistein gibi antioksidanlar ve antioksidan fonksiyonları da gösterilen DHEAS dışardan verilerek hem davranışsal hem de oksidatif stres ilişkili parametrelere olumlu yansımıştır [180–182]. Ayrıca insanlarda yapılan prelinik ve klinik çalışmalarda DHEA(S)'ın dışarıdan takviyesiyle anksiyete ve depresyon semptomlarını azalttığı bildirilmiştir [218].

Bu bilgiler stresle kortizol-DHEA-DHEAS hormonlarının değiştiğini, kortizoldeki yüksekliğin stresle ilgili olduğunu, DHEA(S)'deki yüksek seviyelerin ise daha az stres ilişkili davranışla ilgili olduğunu veya daha yüksek stres toleransı sağladığını göstermektedir. Ayrıca psikolojik stresle oksidatif stres arasında bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir ve DHEA(S) takviyelerinin hem psikolojik stresi hem de oksidatif stresi azalttığı bildirilmiştir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Araştırma 2011 yılı içerisinde Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran ve vitiligo tanısı alan veya halen vitiligo tanısı ile fototerapi tedavisine gelen 27 erkek ile 19 kadın hasta ve kontrol grubunu oluşturması için yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllü 27 erkek ile 19 kadın toplam 92 katılımcıdan oluşturulmuştur.

▪ Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olma
- Hasta grubu için vitiligo tanısı olması
- Her iki grup için çalışmaya katılmayı kabul etmek ve “Bilgilendirilmiş Onam Formu”nu okuyup imzalamak

▪ Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Bilinen adreno-kortikal, pitiüter bez, psikiatrik hastalık, Polikistik Over Sendromu (PCOS) olanlar
- Adet düzensizliği ve hirsutizmi olan premenapozal kadın hastalar (PCOS ekarte edilemeyeceği için)
- Bilinen başka kronik sistemik hastalığı olanlar
- Gebelik ve enfeksiyon öyküsünün bulunması
- Son 3 ayda sistemik steroid, oral kontraseptif ve psikiatrik ilaç kullananlar

3.2 Çalışma Protokolü

Hasta ve kontrol grubundan, 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00-09:00 saatleri arasında, kortizol ve DHEAS incelenmesi için antekübital bölgeden venöz kan alınmıştır. Çalışmaya katılan kişilere test sonuçlarını etkilememesi için kan verecekleri gün öncesi ağır egzersiz yapmamaları, sigara ve alkol içmemeleri ve akşamdan itibaren ilaç dahil hiçbir şey yememeleri ve içmemeleri istenmiştir. Premenapozal dönemdeki bayanlarda ayrıca, anamnez sorgulaması ve klinik muayene yanında PCOS'u ekarte etmek için testosteron seviyeleri incelenmiştir. Tüm katılımcıların testosteron ve DHEAS seviyeleri normal sınırlarda olduğu

görüldükten sonra çalışma kapsamına alınmıştır. Alınan kanlar Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda değerlendirilmiştir. Kortizol, testosteron ve DHEAS değerleri Siemens IMMULITE 2000 kiti kullanılarak kemiluminesan yöntemle tayin edilmiştir.

Çalışmaya katılanların muayenesi ve gerekli bilgilerin kaydı kan alımı sonrası gerçekleştirilmiştir. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, bilinen başka hastalıklar ve kullanılan sistemik tedaviler her iki grup için kaydedilmiştir. Ayrıca hasta grubu için vitiligonun başladığı yaş ve hastalık süresi, son 6 ayda lezyonlarda değişiklik olup olmadığı, hastalığın klinik tipi, aile hikayesi, vitiligo için kullanılan tedaviler, dermatolojik muayene ve vücut yüzey alanı tutulumu bilgi formuna (Ek.1) kaydedilmiştir. Kaydedilen bu bilgilere göre vitiligo hastaları alt gruplara ayrılmıştır. Hastalık tipi alt grubu fokal, jeneralize ve segmental olarak sınıflandırılmıştır ve 10 cm²'lik bir alanda bir veya birkaç makül olan hastalar fokal, daha geniş alanda dermatomal tutulumu olan hastalar segmental, daha yaygın lezyonları olanlar da jeneralize gruba ayrılmıştır. Hastalık aktivitesi alt grubu gerileme, durağan ve ilerleme olan hastalar şeklinde sınıflandırılmıştır. Vitiligo aktivitesinin veya şiddetinin derecelendirmesi üzerinde henüz bir konsensus yoktur. Vitiligo hastalık aktivite skoru (VIDA) önerilmiştir fakat yaygın kullanımı için henüz onaylanmamıştır. Aktif ve durağan vitiligo tanımları da vardır fakat bunlar da dünya genelinde kabul edilmiş kavramlar değildir [15]. Aktif vitiligo çeşitli çalışmalarda son 1.5 ayda lezyonlarda genişleme, son 3 ayda yeni lezyon oluşumu veya mevcutlarda genişleme, ve son 6 ayda lezyonlarda gerileme olmadan yayılım olması şeklinde tanımlanmıştır. Stabil vitiligo ise farklı çalışmalarda en az 2 yıldır ilerleme olmaması, son 1 yıldır ilerleme olmaması, ve son 6 aydır yeni lezyon oluşmaması ve mevcutlarda ilerleme olmaması şeklinde tanımlanmıştır [219]. Bizim çalışmamızda hastalarda eğer son 6 ay içerisinde yeni lezyon gelişimi olmuşsa veya mevcut lezyonlarda genişleme olmuşsa 'ilerleme', hiç değişim olmamışsa 'durağan', ve küçülme olmuşsa 'gerileme' şeklinde sınıflandırılmıştır. Aile hikayesi alt grubu ise aile hikayesi olanlarla olmayanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Vücut yüzey alanı tutulumuna göre gruplanan hastalar vücudunun %10'undan az, %10-30 arası ve %30 üzeri tutulumuna göre sınıflandırılmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada dbUVB verilen hastalarda tedavi öncesi ölçülen MDA değerlerinin sonrasına göre anlamlı

şekilde yüksek ve GPx'in ise anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir [220]. Dar band UVB tedavisinin oksidatif stresi azaltabileceği iddia edilmiştir. Biz de çalışmamızda böyle bir etkinin de olabileceğini gözönüne alarak hastaları dbUVB alımına göre sınıflara ayırdık. Buna göre daha önce tedavi alıp tedavi süreci tamamlananlar veya tedaviyi bırakanlar 'daha önce aldı', çalışmanın yapıldığı sırada sistemik fototerapiye gelenler 'şu an alıyor' ve hiç sistemik fototerapi almayanlar ise 'hiç almadı' şeklinde sınıflandırılmıştır. Çalışmaya aldığımız sistemik fototerapi alanların tümü dbUVB almaktaydı.

Hasta ve kontrol grubu katılımcılarından kan alınıp gerekli bilgiler kaydedildikten sonra kendilerine mevcut streslerini tanımlamak ve ölçmek için çeşitli ölçekler uygulanmıştır (Ek.2). Katılımcıların kendileri tarafından doldurulan bu ölçekler şu şekildedir:

➤ Algılanan Stres Ölçeği

- 10 sorudan oluşan bir ölçektir. Kişinin, hayatındaki son 1 ayda algıladığı stresin derecesini ölçmeyi amaçlar. Likert tipte bir ölçek olup 5 derecelik bir skalada skorlanır. Ölçek ilk olarak Cohen [221] tarafından 14 soru olarak geliştirilmiştir. Daha sonra 10 soruluk versiyonu yapılmıştır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Erci tarafından yapılmıştır [222]. Ölçeğin Türkçe orijinali kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubuna uygulanmıştır.

➤ Beck Depresyon Ölçeği

- 21 sorudan oluşan, depresyon belirti şiddetini ölçmek için en yaygın olarak kullanılan ölçektir. Kişideki son 1 haftadaki depresyon şiddetini ölçmeyi amaçlar. Ölçek ilk olarak Beck [223] tarafından geliştirilmiştir. Daha sonra Türkçe versiyonu yapılmış ve geçerlik ve güvenilirliği Hisli tarafından test edilmiştir [224], [225]. Ölçeğin Türkçe orijinali kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubuna uygulanmıştır.

➤ Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği

- Bu 20'şer soruluk 2 bölümden oluşan bir ölçektir. İlk bölüm 'Durumluluk Kaygı Ölçeği' kişinin belirli bir anda ve koşulda kendini

nasıl hissettiğini ölçmeyi amaçlar. ‘Sürekli Kaygı Ölçeği’ ise kişinin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini ölçmeyi amaçlar. Her iki ölçek de 4 derecelik bir likert tipli skalada skorlanır. Ölçek ilk olarak Spielberger tarafından geliştirilmiş [226], daha sonra Öner ve Le Compte tarafından Türkçeye çevrilip geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır [227]. Ölçeğin orijinali kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubuna uygulanmıştır.

➤ Yaşam Olayları Anketi

- Kişilerin başına gelebilecek olan sağlık sorunları, parasal sorunlar, sosyal sorunlar gibi olumsuz yaşam olaylarını sorgular. Hastalardaki olumsuz yaşam olayı sıklığını sorgulamak için yalnızca hasta grubuna uygulanmıştır. 2010 yılında bir çalışma için Kılıç tarafından geliştirilmiş olan anketteki soruların bir kısmı çıkartılarak kullanılmıştır [228].

➤ Stresle Başetme Ölçeği

- Hastaların, hastalıklarının olumsuz etkileriyle başa çıkmak için belirli davranışları ne oranda yaptığını ölçmek için kullanılmıştır. 20 farklı davranış türü 4’lü likert tarzı skalada ölçülmüştür. Folkman ve Lazarus [184] ile Carver ve arkadaşlarının [229] ölçeklerinden yararlanılarak Özbay [230] tarafından Türkçesi geliştirilen ölçekteki bazı sorular çıkartılarak kullanılmıştır. Yalnızca hasta olan gruba uygulanmıştır. Hastaların stresle başetme yeteneğini veya başarısını değil, stresle başetmek için belirli davranışları ne sıklıkla yaptığını ölçmektedir.

➤ Dismorfofobi Anketi

- Hastaların, hastalıklarıyla ilgili algılarının zihinlerini ne kadar meşgul ettiğini ve davranışlarını ne boyutta değiştirdiğini ölçmek amacıyla bu araştırmada kullanılmak üzere Psikiatri Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Cengiz Kılıç ile birlikte oluşturulmuştur. 8 adet 4’lü likert tip sorudan oluşmuştur. Yalnızca hasta grubuna verilmiştir.

3.3 Etik Kurul İzni

‘Vitiligo’lu hastalarda Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS) ve Kortizol düzeylerinin belirlenmesi ve bunların hastalığın aktivitesi ve hastaların psikolojik durumları ile ilgilerinin araştırılması’ isimli çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun LUT 12/04-22 karar numaralı izni ile gerçekleştirilmiştir.

3.4 İstatistiksel Yöntemler

Tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, ortanca, standart sapma ve sayı ile yüzde kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile araştırılmış ve verilerin normal dağılım göstermediği görülmüştür. İki bağımsız gruba ilişkin sayısal değerlerin karşılaştırılması, veriler normal dağılmadığı için Mann-Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız gruba ilişkin sayısal değerlerin karşılaştırılması ise yine veriler normal dağılıma sahip olmadığı için Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır. Alt gruplar içerisindeki ikili karşılaştırmalar Conover Dunn testi ile yapılmıştır. İki veya ikiden fazla grupta oranların karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanılmıştır. Korelasyon hesaplamaları sayısal değerler normal dağılmadığı için Spearman korelasyon katsayısı ile yapılmıştır. Grupların cinsiyet ve yaş gibi parametrelere göre düzeltilerek hesaplanması tek yönlü varyans analizi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olacak şekilde kabul edilmiş ve istatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Demografik Bilgiler ve Grup Tanımlayıcıları

Hasta grubunda 27 erkek (%58.7) ve 19 kadın (%41.3) toplam 46 kişi yer almıştır. Kontrol grubu da yaş ve cinsiyet gözetilerek 27 erkek (%58.7) ve 19 kadın (%41.3) toplam 46 kişiden oluşturulmuştur. Tüm katılımcıların sayısı 46 hasta ve 46 kontrol grubu olmak üzere 92 kişidir. Grupların cinsiyete göre dağılımları tablo 1’de gösterilmiştir.

	Hasta		Kontrol		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	27	29.3	27	29.3	54	58.7
Kadın	19	20.7	19	20.7	38	41.3
Toplam	46	50	46	50	92	100

Tablo 1: Grupların cinsiyete göre dağılımları

Çalışmaya katılanların ortalama yaşları, yaş aralıkları ve ortanca yaşları tablo 2’de verilmiştir. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.876$).

Grup Yaş	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	Ortanca
Hasta	38	11.73	21	57	39
Kontrol	37.85	11.81	19	56	39
Her iki grup	37.92	11.7	19	57	39

$p= 0.876$

Tablo 2: Grupların yaşa göre dağılımları

Hastaların vitiligo başlangıç yaşlarının ortalaması, başlangıç yaşı aralığı ve ortancası tablo 3'te gösterilmiştir. (Son 1 yıl içerisinde hastalığı başlayan kişilerin hastalık süresi 1 yıl olarak kabul edilmiştir.)

	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	Ortanca
Vitiligo Başlangıç Yaşı	27.48	15.86	3	56	26.5
Vitiligo Süresi (Yıl)	10.76	9.60	1	42	8.5

Tablo 3: Hastaların vitiligo başlangıç yaşları ve süreleri

Her iki grup gözönüne alındığında (92 kişi) 9 kişi ilkokul veya ortaokul mezunuydu (%9.8), 34 kişi lise mezunuydu (%37) ve 49 kişi de (%53.3) yüksekokul veya üzerinde ya okuyor ya da eğitimini tamamlamıştı. Hasta, kontrol ve tüm grubun eğitim seviyesine göre sayıları tablo 4'te gösterilmiştir. Gruplar arasında eğitim seviyesi açısından anlamlı fark yoktu ($p= 0.131$).

	Hasta		Kontrol		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İlkokul - Ortaokul	7	7.6	2	2.2	9	9.8
Lise	18	19.6	16	17.4	34	37.0
Yüksekokul ve üzeri	21	22.8	28	30.4	49	53.3
Toplam	46	50	46	50	92	100

$p= 0.131$

Tablo 4: Grupların eğitim seviyesine göre dağılımı

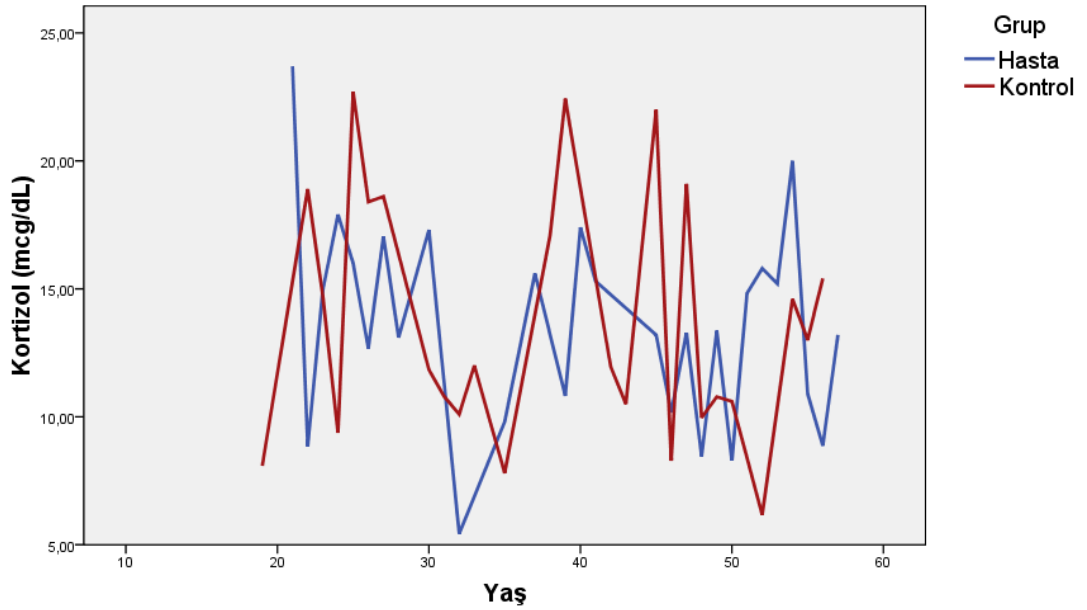
Hastalar çeşitli özelliklerine göre alt kategorilere ayrılarak gruplandırıldı. Buna göre hastalığın tipi (fokal, jeneralize, segmental), son 6 aydaki hastalık aktivitesi (gerileme, durağan, ilerleme), aile hikayesi (var, yok), vücut yüzey alanı tutulumu (%10'dan az, %10-30 arası, %30 üzeri) ve sistemik fototerapi alımına (hiç almadı, daha önce aldı, şu an alıyor) göre alt gruplar oluşturuldu. Hastalık alt gruplarına göre sayısal dağılım tablo 5'te gösterilmiştir.

Hasta Değişkeni		Sayı	%
Hastalık Tipi	Fokal	11	23.9
	Jeneralize	34	73.9
	Segmental	1	2.2
Hastalık Aktivitesi (Son 6 ayda)	Gerileme	13	28.3
	Durağan	14	30.4
	İlerleme	19	41.3
Aile Hikayesi	Var	12	26.1
	Yok	34	73.9
Vücut Yüzey Alanı Tutulumu	<%10	23	50.0
	%10-30	21	45.7
	>%30	2	4.3
Sistemik Fototerapi	Hiç almadı	25	54.3
	Daha önce aldı	10	21.7
	Şu an alıyor	11	23.9
Toplam		46	100

Tablo 5: Hastalık alt gruplarının özellikleri

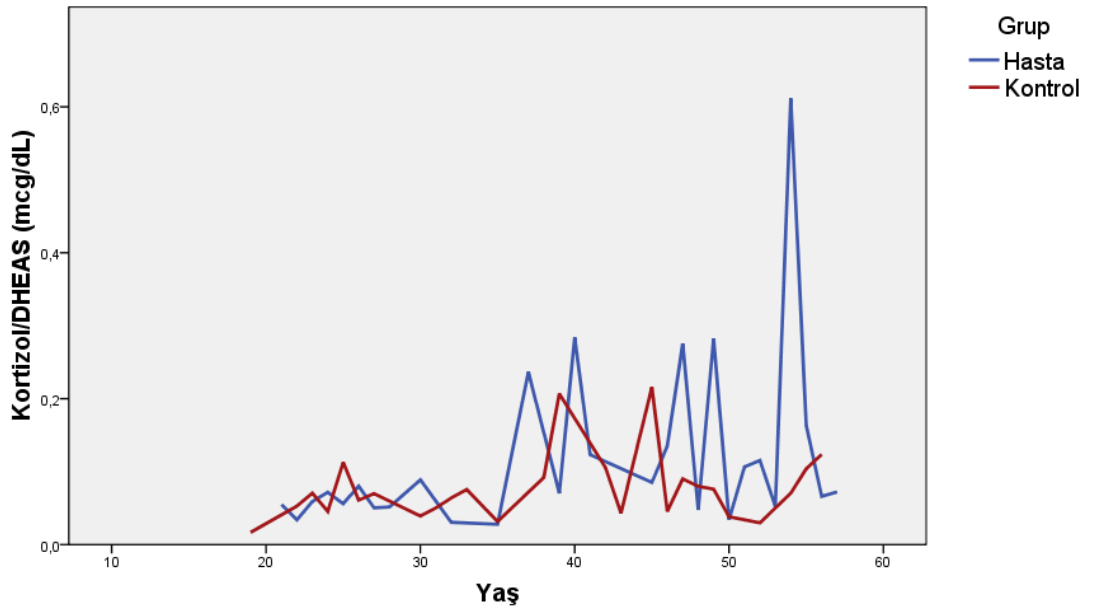
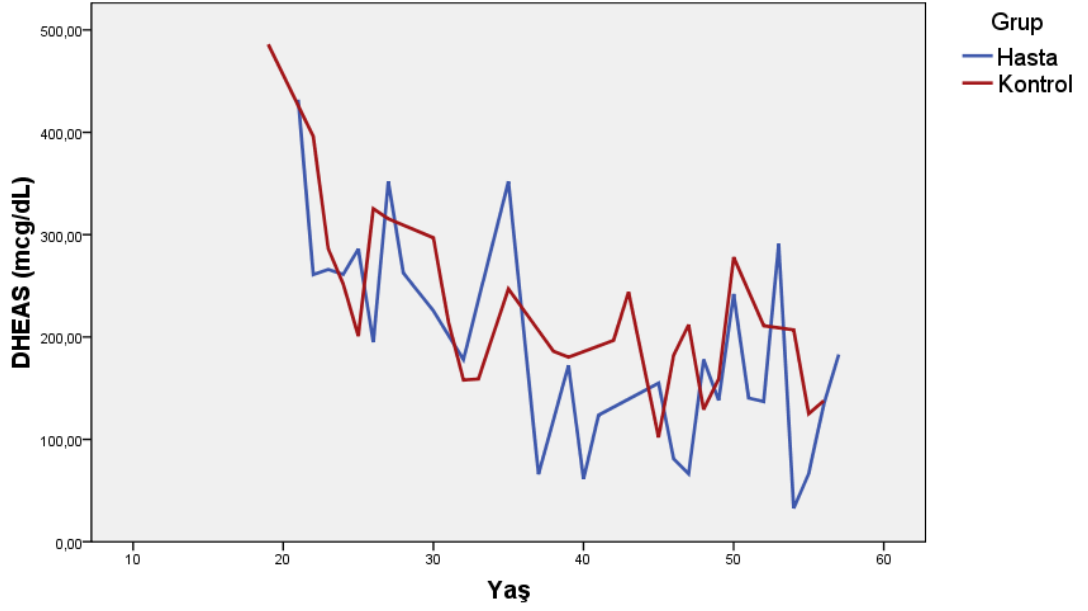
Hormon Değerleri*

DHEAS hormonunun yaş ve cinsiyetle etkilendiği bilindiğinden bu iki faktörün hormonlara etkisi araştırılmıştır. Toplam gruba bakıldığında (hasta ve kontrol) kortizolün yaşla birlikte değişimi gözlenmezken DHEAS'ın anlamlı şekilde ($p= 0.000$) ve orta şiddette ($r= -0.534$) negatif olarak yaştan etkilendiği görüldü. Kortizol/DHEAS'ın ise benzer şekilde, anlamlı olarak ($p= 0.003$) hafif şiddette ($r= 0.310$) yaşla birlikte arttığı gözlemlendi. Hasta-kontrol şeklinde gruplara ayrıldığında da benzer şekilde kortizolde anlamlılık gözlenmezken DHEAS ve kortizol/DHEAS değişimi anlamlıydı (Şekil 1, 2). Hasta ve kontrol grubu arasındaki hormonların değişiminin daha rahat görülmesi için hormon-yaş grafikleri hasta ve kontrol gruplarına ayrılarak verilmiştir.



Şekil 1: Kortizol seviyesinin yaşla birlikte değişimi

*Hormon Değerleri: Tüm tablolarda kortizol ve DHEAS değerleri mcg/dL cinsinden belirtilecektir



Şekil 2: DHEAS seviyesinin ve Kortizol/DHEAS oranının yaşla birlikte değişimi

Cinsiyetle hormon değişimleri incelendiğinde, kadınlarda kortizol seviyelerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu fakat farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p= 0.061$). DHEAS seviyeleri ise beklendiği gibi kadınlarda erkeklere göre daha düşüktü ve bu fark anlamlıydı ($p= 0.000$). Kadınlardaki kortizol/DHEAS oranı da anlamlı olarak daha yüksekti ($p= 0.000$). Cinsiyete göre hormon değerlerinin dağılımı tablo 6’da verilmiştir.

	Kortizol	DHEAS	Kortizol/DHEAS
Kadın	15.37 ± 6.42	152.21 ± 86.74	0.16 ± 0.15
Erkek	12.89 ± 4.81	248.22 ± 104.79	0.06 ± 0.03
p	0.061	0.000	0.000

Tablo 6: Cinsiyete göre hormonların dağılımı

Gruplar arasında hormonlar yönünden bir farklılık saptanmazken, hasta grubundaki DHEAS ortalaması kontrol grubuna göre daha düşük, ve kortizol/DHEAS ise daha yüksek olarak bulunmuştur. Gruplardaki hormon seviyelerinin dağılımı tablo 7’de verilmiştir.

	Kortizol		DHEAS		Kortizol/DHEAS	
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol
Ortalama	14.05	13.78	192.31	224.82	0.12	0.08
Standart Sapma	5.03	6.24	106.07	109.15	0.14	0.06
Minimum	5.4	5.6	25	56	0.02	0.02
Maksimum	27	32	432	500	0.77	0.33
p	0.446		0.158		0.113	

Tablo 7: Grupların kortizol, DHEAS ve kortizol/DHEAS ortalamaları

Hormonların hastalık alt gruplarına göre değişimi de incelenmiştir. Daha önce belirtildiği gibi yaş veya cinsiyetten etkilenebilen hormonlar bazı gruplarda bunlardan etkilenmiştir. Hastalık aktivitesi cinsiyet ile $p= 0.020$ seviyesinde, hastalık yaygınlığı (vücut yüzey alanı) ve sistemik fototerapi alımı ise anlamlı olmasa da sırasıyla $p= 0.071$ ve $p= 0.074$ seviyesinde yaştan etkilendiğinden bu gruplardaki değerlendirmeler ilgili faktörler düzeltilerek yapılmıştır. Ayrıca hastalık tipi alt grubunda segmental vitiligosu olan yalnızca 1 kişi olduğu için istatistiki değerlendirmeye alınmamıştır ve diğer iki grup değerlendirilmiştir (fokal, jeneralize). Hastalık yaygınlığı grubunda da %30'dan daha çok vücut bölgesinin tutulduğu hastalar sadece 2 kişi olduğundan bu alt grup %10'dan az ve %10'dan çok olarak ikiye ayrılarak istatistiki değerlendirme yapılmıştır. Hastalık alt gruplarına göre hormonların değişimi tablo 8 ve 9'da verilmiştir.

Hasta Değişkeni		Kortizol	DHEAS	Kortizol/DHEAS
Hastalık Tipi	Fokal	15.84 ± 5.57	147.90 ± 84.77	0.16 ± 0.16
	Jeneralize	13.33 ± 4.78	204.54 ± 110.42	0.11 ± 0.14
	p	0.130	0.168	0.024
Hastalık Aktivitesi (Son 6 ayda)	Gerileme	14.03 ± 4.63	221.92 ± 102.38	0.08 ± 0.05
	Durağan	14.10 ± 5.27	222.01 ± 100.93	0.08 ± 0.05
	İlerleme	14.02 ± 5.38	150.16 ± 102.89	0.18 ± 0.20
	p	0.997	0.415	0.260

Tablo 8: Hormonların hastalık tipine ve aktivitesine göre değişimi

Hasta Değişkeni		Kortizol	DHEAS	Kortizol / DHEAS
Aile Hikayesi	Var	14.16 ± 4.95	193.16 ± 98.40	0.12 ± 0.15
	Yok	13.74 ± 5.46	189.89 ± 130.26	0.12 ± 0.11
	p	0.783	0.764	0.940
Vücut Yüzey Alanı Tutulumu	<%10	14.77 ± 5.03	162.13 ± 94.72	0.13 ± 0.12
	>%10	13.32 ± 5.04	222.48 ± 110.17	0.11 ± 0.17
	p	0.147	0.292	0.731
Sistemik fototerapi	Hiç almadı	15.66 ± 5.33	161.44 ± 101.71	0.16 ± 0.17
	Daha önce aldı	11.08 ± 4.55	196.73 ± 74.54	0.06 ± 0.04
	Şu an alıyor	13.08 ± 3.28	258.43 ± 116.56	0.08 ± 0.11
	p	0.010	0.314	0.267

Tablo 9: Hormonların aile hikayesine, vücut yüzey alanı tutulumuna ve sistemik fototerapi alımına göre değişimi

Anket Sonuçları ve Korelasyonlar

Her iki gruba ortak olarak verilen Beck Depresyon Ölçeği, Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği ile Algılanan Stres Ölçeğinden alınan ortalama puanlar tablo 10'da verilmiştir. Hasta grubu tüm ortak ölçeklere daha yüksek puan vermiş olsa da kontrol grubu ile farkları anlamlı bulunmamıştır.

	Beck Depresyon Ölçeği	Durumluluk Kaygı Ölçeği	Sürekli Kaygı Ölçeği	Algılanan Stres Ölçeği
Hasta	10.46 ± 8.87	38.85 ± 10.99	43.39 ± 10.65	18.43 ± 6.24
Kontrol	7.33 ± 7.53	35.26 ± 9.65	39.54 ± 8.16	15.96 ± 5.02
p	0.095	0.090	0.077	0.097
Tüm Grup	8.89 ± 8.33	37.05 ± 10.44	41.47 ± 9.63	17.20 ± 5.77

Tablo 10: Her iki gruba ortak olarak verilen ölçeklerin ortalama puanları

Toplamda 92 kişi olan her iki gruba ortak olarak verilen ve stres yaratabilecek durumları skorlayan anketlerin bakılan hormonlarla nasıl değiştiği araştırıldı. Anksiyete semptomlarını sorgulayan Durumluluk Kaygı Ölçeği (DKÖ) ve Sürekli Kaygı Ölçeği (SKÖ), depresyon semptomlarını sorgulayan Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve günlük yaşamda algıladığımız stresi sorgulayan Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ) puanlarının hormonlarla korelasyonları incelenmiştir. Non-parametrik olarak bulunan bu değerlerin korelasyonunda Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Kortizol ve kortizol/DHEAS değerleri hiçbir ölçekle anlamlı şekilde korele çıkmazken, DHEAS seviyeleriyle algılanan stres düzeyinin hafif derecede ($r = -0.205$), anlamlı olarak ($p = 0.050$) negatif korele olduğu saptanmıştır. Sonuçlar tablo 11'de verilmiştir.

		DKÖ	SKÖ	BDÖ	ASÖ
Kortizol	r	-0.098	-0.038	0.003	-0.003
	p	0.354	0.716	0.977	0.979
DHEAS	r	-0.125	-0.123	-0.167	-0.205
	p	0.236	0.243	0.112	0.050
Kortizol / DHEAS	r	0.084	0.108	0.173	0.171
	p	0.428	0.304	0.099	0.103

Tablo 11: Hormonlar ile ölçek puanlarının korelasyonları (Tüm grup, 92 kişi)

(DKÖ: Durumluluk Kaygı Ölçeği, SKÖ: Sürekli Kaygı Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, ASÖ: Algılanan Stres Ölçeği)

Hasta ve kontrol grupları ayrı ayrı da kendi içerisinde değerlendirilerek ölçek puanlarıyla hormon korelasyonlarına bakılmıştır ve farklı sonuçlar alınmıştır. Hasta grubunda, Kortizol/DHEAS oranının Beck Depresyon Ölçeğiyle ve Algılanan Stres Ölçeğiyle anlamlıya yakın bir şekilde hafif şiddette korele olduğu gözlenmiştir (sırasıyla $p= 0.056$ ve $p= 0.053$). Kontrol grubunda ise böyle bir korelasyon izlenmemiştir. Fakat burada da Durumluluk Kaygı Ölçeğiyle kortizol seviyesinin hafif şiddette ($r= -0.298$) anlamlı şekilde ($p= 0.045$) negatif korele olduğu izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 12’de verilmiştir.

Hasta (46)		DKÖ	SKÖ	BDÖ	ASÖ
Kortizol	r	0.073	0.153	0.228	0.169
	p	0.632	0.309	0.127	0.262
DHEAS	r	-0.064	-0.075	-0.100	-0.210
	p	0.673	0.622	0.508	0.160
Kortizol / DHEAS	r	0.157	0.172	0.284	0.288
	p	0.298	0.253	0.056	0.053
Kontrol (46)		DKÖ	SKÖ	BDÖ	ASÖ
Kortizol	r	-0.298	-0.272	-0.270	-0.192
	p	0.045	0.068	0.069	0.201
DHEAS	r	-0.095	-0.116	-0.121	-0.127
	p	0.528	0.445	0.423	0.400
Kortizol / DHEAS	r	-0.095	-0.041	-0.034	-0.001
	p	0.528	0.789	0.823	0.996

Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarında hormonlarla ölçek puanlarının korelasyonu

(DKÖ: Durumluluk Kaygı Ölçeği, SKÖ: Sürekli Kaygı Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, ASÖ: Algılanan Stres Ölçeği)

Hasta grubuna, kontrol grubundan ayrı olarak Stresle Başetme Ölçeği, Dismorfofobi Anketi ve Yaşam Olayları Anketi de verilmiştir. Hastaların Stresle Başetme Ölçeği ortalama puanı 38.46 ± 9.20 , Dismorfofobi Anketi ortalama puanı ise 14.54 ± 4.08 olarak bulunmuştur. Hastaların hastalıklarının başlamasından önce yaşanan olumsuz olay sayısı ortalaması 1.89 ± 2.01 iken hastalıktan sonra yaşanan olay ortalaması 1.43 ± 2.15 olarak saptanmıştır (Tablo 13)

Stresle Başetme Ölçeği	Dismorfofobi Anketi	Yaşam Olayları Anketi	
		Hastalıktan Önce	Hastalıktan Sonra
38.46 ± 9.20	14.54 ± 4.08	1.89 ± 2.01	1.43 ± 2.15

Tablo 13: Hasta grubuna verilen anketlerin ortalamaları

Hasta grubuna verilen anketlerin hiçbiri hormonlarla korele olarak bulunmamıştır. (Tablo 14)

		Stresle Başetme Ölçeği	Dismorfofobi Anketi	Yaşam Olayları Anketi	
				Hastalıktan Önce	Hastalıktan Sonra
Kortizol	r	0.029	0.174	-0.121	-0.021
	p	0.851	0.246	0.424	0.888
DHEAS	r	0.084	0.044	-0.127	-0.087
	p	0.577	0.773	0.402	0.567
Kortizol / DHEAS	r	-0.021	0.157	0.060	0.112
	p	0.887	0.297	0.694	0.457

Tablo 14: Hasta grubuna verilen anketlerin hormonlarla korelasyonu

Hastaların yaşadığı olumsuz yaşam olayları sayısının diğer anket puanlarıyla korelasyonlarına bakıldığında, hastalıktan sonra yaşanan olumsuz yaşam olayı sayısının Stresle Başetme Ölçeğiyle anlamlı şekilde hafif şiddette korele olduğu izlendi ($r= 0.306, p= 0.039$). Diğer ölçek puanlarıyla ise anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 15)

		DKÖ	SKÖ	BDÖ	ASÖ	DA	SBÖ
YOA-Ö	r	-0.005	0.115	0.231	0.072	0.209	0.065
	p	0.975	0.445	0.122	0.633	0.164	0.666
YOA-S	r	0.163	0.165	0.182	0.205	0.264	0.306
	p	0.279	0.274	0.225	0.171	0.076	0.039

Tablo 15: Yaşam olayları anketlerinin diğer ölçeklerle

(DKÖ: Durumluluk Kaygı Ölçeği, SKÖ: Sürekli Kaygı Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, ASÖ: Algılanan Stres Ölçeği, YOA-Ö: Hastalıktan önce yaşanan olumsuz yaşam olayı sayısı, YOA-S: Hastalıktan sonra yaşanan olumsuz yaşam olayı sayısı, DA: Dismorfofobi Anketi, SBÖ: Stresle Başetme Ölçeği)

Stresle ilgili çeşitli ölçeklerin birbiri arasındaki korelasyonları tablo 16’da verilmiştir. DKÖ, SKÖ, BDÖ ve ASÖ her iki gruba (hasta-kontrol) da verildiği için bunların kendi aralarındaki korelasyonları 92 kişi üzerinden, diğerleriylese 46 kişi (hasta grubu) üzerinden hesaplanmıştır. Tüm ölçeklerin birbirleriyle orta veya yüksek şiddette anlamlı şekilde korele olduğu görülmüştür.

		DKÖ	SKÖ	BDÖ	ASÖ	DA	SBÖ
DKÖ	r	1	0.743	0.734	0.652	0.518	0.636
	p	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
SKÖ	r	0.743	1	0.733	0.657	0.596	0.711
	p	0.000	-	0.000	0.000	0.000	0.000
BDÖ	r	0.734	0.733	1	0.705	0.649	0.600
	p	0.000	0.000	-	0.000	0.000	0.000
ASÖ	r	0.652	0.657	0.705	1	0.636	0.473
	p	0.000	0.000	0.000	-	0.000	0.001
DA	r	0.518	0.596	0.649	0.636	1	0.618
	p	0.000	0.000	0.000	0.000	-	0.000
SBÖ	r	0.636	0.711	0.600	0.473	0.618	1
	p	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	-

Tablo 16: Stresle ilgili ölçeklerin kendi aralarında korelasyonu

(DKÖ: Durumluluk Kaygı Ölçeği, SKÖ: Sürekli Kaygı Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, ASÖ: Algılanan Stres Ölçeği, DA: Dismorfofobi Anketi, SBÖ: Stresle Başetme Ölçeği)

Hasta grubunun doldurduğu anketlerin hastalık alt gruplarına göre farklılığı araştırılmıştır. Durumluluk Kaygı Ölçeği, Sürekli Kaygı Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği, Algılanan Stres Ölçeği, Dismorfofobi Anketi (DA) ve Stresle Başetme Ölçeği (SBÖ) puanlarının hastalık alt gruplarına göre farklı olup olmadığı incelendi. Daha önce belirtildiği üzere hastalık tipi fokal ve segmental olarak 2 gruba düşürülerek ve hastalık yaygınlığı vücut yüzey alanının %10'dan azı ve çoğu şeklinde 2 gruba düşürülerek istatistikleri yapıldı. Ayrıca cinsiyetten etkilenen hastalık aktivitesi ile yaştan kısmen etkilenen hastalık yaygınlığı ve sistemik fototerapi alımı ilgili faktörler düzeltildikten sonra istatistiksel anlamlılıkları hesaplandı. Buna göre jeneralize tipte hastalığı olanların fokal tipe göre anlamlıya yakın derecede ($p= 0.055$) Stresle Başetme Ölçeği puanlarının daha yüksek olduğu tespit edildi. Aile hikayesi olan kişilerde de Stresle Başetme Ölçeği puanları anlamlı olarak ($p= 0.028$) daha yüksekti. Sistemik fototerapi alan grupta ise Beck Depresyon Ölçeği ortalaması şu an tedavi alanlarda en yüksek ve daha önce alıp kesilenlerde en düşük olmak üzere bu fark anlamlıydı ($p= 0.005$). Benzer şekilde Dismorfofobi Anketine verilen cevapların puanları da şu an tedavi alan grupta en yüksek ve daha önce tedavi alıp tedavisi kesilenlerde en düşüktü ve bu fark anlamlıydı ($p= 0.022$). Hastalık aktivitesine ve vücut yüzey alanı tutulumuna göre gruplanan hastalarda ölçek puanları arasında bir farklılık izlenmemiştir. Sonuçlar ayrıntılı olarak tablo 17 ve 18'de verilmiştir.

Hasta Değişkeni	DKÖ	SKÖ	BDÖ	ASÖ	DA	SBÖ	
Hastalık Tipi	Fokal	38.45 ± 13.60	41.91 ± 10.86	10.73 ± 7.86	17.45 ± 6.69	14.36 ± 4.78	33.73 ± 9.51
	Jeneralize	39.21 ± 10.33	44.29 ± 10.54	10.68 ± 9.22	18.88 ± 6.20	14.74 ± 3.89	40.12 ± 8.78
	p	0.687	0.506	0.825	0.649	0.593	0.055
Hastalık Aktivitesi (Son 6 ayda)	Gerileme	40.00 ± 12.00	46.92 ± 8.86	11.92 ± 8.33	20.38 ± 6.00	16.08 ± 3.50	41.15 ± 6.00
	Durağan	35.93 ± 7.60	39.07 ± 8.67	7.00 ± 7.30	15.21 ± 3.58	12.57 ± 3.06	36.86 ± 8.75
	İlerleme	40.21 ± 12.44	44.16 ± 12.35	12.00 ± 9.92	19.47 ± 7.23	14.95 ± 4.67	37.79 ± 11.16
	p	0.935	0.396	0.675	0.298	0.154	0.363

Tablo 17: Ölçeklerin hastalık tipine ve hastalık aktivitesine göre değişimleri

(DKÖ: Durumluluk Kaygı Ölçeği, SKÖ: Sürekli Kaygı Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, ASÖ: Algılanan Stres Ölçeği, DA: Dismorfofobi Anketi, SBÖ: Stresle Başetme Ölçeği)

Hasta Değişkeni		DKÖ	SKÖ	BDÖ	ASÖ	DA	SBÖ
Aile Hikayesi	Yok	37.88 ± 10.21	41.79 ± 9.44	9.62 ± 8.07	18.18 ± 5.54	14.12 ± 3.90	36.53 ± 8.89
	Var	41.58 ± 13.06	47.92 ± 12.90	12.83 ± 10.85	19.17 ± 8.14	15.75 ± 4.52	43.92 ± 8.06
	p	0.468	0.234	0.401	0.625	0.399	0.028
Vücut Yüzey Alanı Tutulumu	<%10	38.87 ± 10.17	43.09 ± 9.62	11.70 ± 7.91	17.78 ± 5.39	14.70 ± 3.98	38.13 ± 8.87
	>%10	38.83 ± 11.99	43.70 ± 11.80	9.22 ± 9.75	19.09 ± 7.04	14.39 ± 4.26	38.78 ± 9.71
	p	0.741	0.855	0.209	0.592	0.275	0.725
Sistemik fototerapi	Hiç almadı	39.08 ± 10.72	42.76 ± 10.06	10.84 ± 7.03	18.00 ± 5.33	14.80 ± 3.87	38.48 ± 9.54
	Daha önce aldı	33.50 ± 8.10	38.90 ± 8.43	3.40 ± 4.12	15.70 ± 4.95	11.60 ± 3.37	34.90 ± 8.76
	Şu an alıyor	43.18 ± 12.63	48.91 ± 12.19	16.00 ± 11.65	21.91 ± 7.98	16.64 ± 3.88	41.64 ± 8.35
	p	0.182	0.157	0.005	0.081	0.022	0.387

Tablo 18: Ölçeklerin aile hikayesine, vücut yüzey alanı tutulumuna ve sistemik fototerapi alımına göre değişimleri

(DKÖ: Durumluluk Kaygı Ölçeği, SKÖ: Sürekli Kaygı Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, ASÖ: Algılanan Stres Ölçeği, DA: Dismorfofobi Anketi, SBÖ: Stresle Başetme Ölçeği)

Eğitim düzeylerinin hormonlar ve ölçekler üzerine etkileri araştırılmıştır. Eğitim düzeylerinin hormonlara herhangi bir anlamlı etkisi yokken, bazı ölçeklere etkisi olduğu izlenmiştir. Hastaların eğitim seviyesi yaşla $p= 0.008$ düzeyinde etkilendiğinden, anlamlılık hesaplamaları yaşa göre düzelterek hesaplanmıştır. Her iki gruba ortak olarak verilen ölçekler 92 kişi üzerinden, hasta grubuna verilen ölçekler ise 46 kişi üzerinden hesaplanmıştır. Buna göre Durumluluk Kaygı leği, Dismorfofobi Anketi ve Stresle Başetme leğinde eğitim seviyesi ile bir değişiklik gözlenmezken, Sürekli Kaygı leği ve Beck Depresyon leğinde eğitim seviyesi artınca ölçek puanlarının anlamlı derecede düştüğü gözlendi (sirasıyla $p= 0.024$ ve $p= 0.020$). Algılanan Stres leğinin de anlamlı olmasa da yakın bir şekilde ($p= 0.054$) eğitim seviyesi ile düştüğü tespit edildi. (Tablo 19)

	DK	SK	BD	AS	DA	SB
İlkokul - Ortaokul	39.22 \pm 7.98	46.11 \pm 8.64	14.33 \pm 10.06	18.56 \pm 6.44	13.86 \pm 3.93	41.14 \pm 8.15
Lise	38.38 \pm 10.67	43.53 \pm 10.02	10.09 \pm 8.80	18.79 \pm 5.14	14.83 \pm 4.62	38.67 \pm 11.27
Yüksekokul ve üzeri	35.73 \pm 10.68	39.18 \pm 9.06	7.06 \pm 7.17	15.83 \pm 5.83	14.52 \pm 3.80	37.38 \pm 7.67
p	0.347	0.024	0.020	0.054	0.833	0.282

Tablo 19: Eğitim seviyesi ile ölçekler arasındaki değişim

(DK: Durumluluk Kaygı leği, SK: Sürekli Kaygı leği, BDÖ: Beck Depresyon leği, AS: Algılanan Stres leği, DA: Dismorfofobi Anketi, SB: Stresle Başetme leği)

Ölçeklerin İç Tutarlılığı

Her iki gruba ortak olarak verilen Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği ve Algılanan Stres Ölçeği orijinal ölçekler olup geçerlilik ve güvenilirliği daha önce yapılmış ölçeklerdir. Hasta grubuna verilen Yaşam Olayları Anketi ve Stresle Başetme Ölçeği de orijinal ölçekler olup bizim çalışmamız için vitiligo ile ilişkisiz olabilecek bazı sorular çıkartılarak kullanılmıştır. Dismorfofobi Anketi ise bu çalışma için tasarlanmış olup amacı hastaların dismorfofobik semptomlarını derecelendirmektir. Ölçeklerin güvenilirlik analizi yapılmış ancak tekrarlanabilirlik (test-retest) ve geçerlilik değerlendirmeleri yapılmamıştır. Bu analizler ayrı birer tez konusu olup, anketin beden dismorfik bozukluğu tanısında kullanılıp hasta olanlarla olmayanların ayrımını yapacağı iddiası yoktur, yalnızca bu semptomların şiddetini veya sıklığını ölçmeyi amaçlamaktadır. Hastaya verilen ölçeklerin güvenilirliğinin göstergesi olan ve iç tutarlılığı ölçen Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı tablo 20’de verilmiştir.

YOA	BDÖ	SBÖ	DA	ASÖ		DKÖ		SKÖ	
				Ters Sorular	Düz Sorular	Ters Sorular	Düz Sorular	Ters Sorular	Düz Sorular
0.701	0.903	0.846	0.854	0.796	0.793	0.907	0.894	0.861	0.870

Tablo 20: Ölçeklerin Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısı

(YOA: Yaşam Olayları Anketi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, SBÖ: Stresle Başetme Ölçeği, DA: Dismorfofobi Anketi, ASÖ: Algılanan Stres Ölçeği, DKÖ: Durumluluk Kaygı Ölçeği, SKÖ: Sürekli Kaygı Ölçeği)

5. TARTIŞMA

Vitiligo, henüz nedeni tam olarak açıklanamamış, depigmente lezyonlar yapan bir deri hastalığıdır. Bugüne kadar etyopatogenezi hakkında pek çok hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan biri de oksidatif stres hipotezidir. Oksidatif strese neden olan ve melanosit hasarına yol açan mekanizma olduğu düşünülen H_2O_2 'nin epidermiste birikimi birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu fazlalığın epidermisten uzaklaştırılması ile alınan olumlu klinik sonuçlar da oksidatif stresin ve H_2O_2 'nin önemini vurgulamaktadır.

Vitiligonun ortaya çıkmasında kişilerin yaşadığı psikojenik stresin önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalarda hastaların yaşadığı stresli olay sayısının, veya kontrol edilemeyen stresli olay sayısının normal kontrollere göre fazla olduğu belirtilmiştir. Fakat bunun hastalığın patogenezi hangi biyokimyasal mekanizmalarla katkıda bulunduğu net olarak açıklanmış değildir. Eğer stres veya stresli yaşam olayları vitiligoyu aktive edecek veya tetikleyecekse çeşitli biyokimyasal mekanizmalar buna dahil olmalı ve bu mekanizmaların stresle ilişkisi olmalıdır. İnsanlarda stres varlığında belirli mekanizmalar aktive olmaktadır. Hipotalamo-pitüiter-adrenal aks, sempatik sinir sistemi ve sempto-adrenal-medüller sistem stresle aktive olur; sonucunda da adrenal korteksten glukokortikoidler, adrenal medulladan adrenalın ve noradrenalin, ve sempatik sinir sisteminden noradrenalin salınımı olur [191]. Kortizol çeşitli çalışmalarda stres hormonu olarak değerlendirilerek akut ve kronik stresi ölçmek için kullanılmıştır. Son zamanlarda DHEA(S) seviyelerinin de stresle değiştiği saptanmıştır. Akut stres durumlarında seviyelerinde yükselme meydana geldiği, ve stres toleransı göstergesi olduğu iddia edilmektedir [211], [204]. Kronik streste ise seviyeleri düşmektedir [231]. DHEA(S) hormonlarının hayvanlarda ve insanlarda yapılan farklı çalışmalarda antioksidan fonksiyonlarının olduğu ileri sürülmüştür [168–179]. Vitiligodaki oksidatif strese bağlı hasarın da esas olarak epidermiste bulunan yüksek H_2O_2 seviyelerinin sonucu olduğu düşünülmektedir. DHEAS'ın ise H_2O_2 'e bağlı toksisiteyi azalttığı düşünüldüğünde, vitiligoda koruyucu özelliğinin olup olmadığı sorusu akla gelmektedir. Ayrıca hayvanlarda yapılan bir çalışmada hayvanları immobilize

ederek psikojenik stres oluşturulmuş ve bu hayvanlarda oksidatif stres parametrelerinde artış da saptayarak psikojenik stresle oksidatif stres arasında bir bağlantı kurulmuştur [182]. Deneklere dışarıdan yapılan DHEAS takviyesiyle de hem psikojenik stres hem de oksidatif stres parametrelerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda yaşanan psikojenik stresle, serumda bakılan hormonlar üzerinden biyokimyasal stresin ve kliniğin ne kadar ilgili olduğu sorgulanmış, ve aynı zamanda vitiligoda ilk kez DHEAS'ın önemi araştırılmıştır.

Çalışmamıza 46 hasta ve 46 kontrol grubunu oluşturmak üzere toplam 92 kişi katılmıştır. Her iki gruptaki katılımcıların 27'si erkek (%58.7) ve 19'u kadını (%41). Kadın ve erkeklerde yaklaşık olarak eşit olduğu bildirilen bu oran literatürle uyumlu değildi [5]. Bunun nedeni ise PCOS'u dışlayamadığımız için menstruasyon düzensizliği, hirsutizm gibi bulguları olan kadın hastaları çalışmaya almamamız olarak düşünülmüştür. Hasta grubunun vitiligo başlangıç yaşı ortalama 27.48 ± 15.86 olarak bulunmuştur. Olguların sıklıkla başlama yaşının 10-30 yaş aralığı olduğu bildirilen vitiligo için bu bulgu literatürle uyumluydu [5]. Aile hikayesi olan hasta oranı %26.1 olarak bulunmuştur (12 kişi) ve bu da %20 üzerinde aile hikayesi bildirilen vitiligo için beklenen bir orandır [5]. İkinci derece akrabalar da bu istatistiğe dahil edilmiştir.

Hormonların yaş ve cinsiyetle değişimi incelenmiştir. Kortizolün yaşla birlikte değişmediği izlenirken, DHEAS'ın yaşla birlikte orta şiddette azaldığı ($r = -0.534$, $p = 0.000$), kortizol/DHEAS oranının ise hafif şiddette arttığı ($r = 0.310$, $p = 0.003$) tespit edilmiştir. Cinsiyetler arasında kortizol açısından fark bulunmazken ($p = 0.061$), DHEAS seviyesinin kadınlarda anlamlı olarak erkeklere göre daha düşük olduğu ($p = 0.000$) ve erkeklerdeki seviyenin %61.32'si kadar olduğu, kortizol/DHEAS oranının ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p = 0.000$). DHEAS seviyesinin yaşla azaldığı, ve kadınlardaki seviyelerinin erkeklerin %50-70'i kadar olduğu bildirilmiştir ve bizim sonuçlarımız bu bilgilerle uyumludur [164], [160]. Her iki grubun hormon seviyelerine bakıldığında, gruplar arasında kortizol seviyelerinin birbirine yakın olduğu, fakat hasta grubunda DHEAS seviyesinin daha düşük ve kortizol/DHEAS oranının daha yüksek olduğu görülmüştür, fakat hiçbirinin arasındaki fark anlamlı olarak saptanmamıştır (kortizol

$p= 0.446$, DHEAS $p= 0.158$, kortizol/DHEAS $p= 0.113$). Şu anki literatür bilgilerine göre, DHEAS seviyesi vitiligoda ilk kez bakılmıştır ve seviyesi anlamlı olmasa da normal kontrollere göre daha düşük olarak bulunmuştur. Hormon seviyeleri ile katılımcılarının yaşadığı stresin ilgisini değerlendirmek için ise ölçek puanlarıyla hormonların korelasyonlarına bakılmıştır. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan toplam 92 katılımcının bilgileri değerlendirildiğinde, ortak ölçeklerden Beck Depresyon Ölçeği ile Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği puanlarının hormonlarla anlamlı değişimi saptanmazken, DHEAS seviyesinin Algılanan Stres Ölçeği puanı ile hafif şiddette negatif olarak korele olduğu, yani algılanan stresin DHEAS seviyesini düşürdüğü saptanmıştır ($r= -0.205$, $p= 0.050$). Hasta ve kontrol grubunun hormonlar ile korelasyonlarına ayrı ayrı baktığımızda ise daha farklı sonuçlar alınmıştır. Hasta grubunda, hiçbir ölçekle hormon anlamlı olarak değişmezken, kortizol/DHEAS oranı Beck Depresyon Ölçeği ile anlamlıya yakın şekilde ($p= 0.056$) hafif şiddette ($r= 0.284$), ve Algılanan Stres Ölçeği ile de anlamlıya yakın şekilde ($p= 0.053$) hafif şiddette koreleydi ($r= 0.288$), yani depresyon belirti şiddeti ve algılanan stres kortizol/DHEAS oranını yükseltiyordu. Bu birliktelik kontrol grubunda izlenmemiştir. Burada ise beklenenin tersine, kortizol ile Durumluluk Kaygı Ölçeği anlamlı şekilde ($p= 0.045$) negatif olarak koreleydi ($r = -0.298$). Kortizol seviyesi, kontrol grubunda kişinin içinde bulunduğu durumla ilgili kaygısı artınca azalmaktaydı. Bu sonuçlar hasta ve kontrol grubunda strese karşı yanıtta hafif farklılıklar olduğunu düşündürmektedir. Kontrol grubunda kortizol, kişinin içinde bulunduğu anksiyete ile, yani Durumluluk Kaygı Ölçeği ile düşmekteydi. Literatürde kortizolün yüksek seviyelerinin streste yükselme ile ilgili olduğu belirtilmesine karşın, düşük kortizol seviyeleri post travmatik stres bozukluğu olanlarda [232] bildirilmiştir. Fakat bir çalışmada normal sağlıklı gönüllülerde Sürekli Kaygı Ölçeği daha yüksek olan kişilerde, akut stres sırasında daha düşük kortizol cevabı verildiği bildirilmiştir [233]. Bizim çalışmamızda ölçek puanlarına göre gruplara ayrılıp bakılmasa da sürekli değil fakat Durumluluk Kaygı Ölçeğinin kortizol ile negatif korele olduğu saptanmıştır ve bunun yalnızca sağlıklı gönüllülerde olduğu görülmüştür. Hasta grubunda ise kortizol/DHEAS oranı depresyon belirti şiddeti ve algılanan stresle yükseliyordu. Hasta grubu belki kontrol grubuna göre strese karşı daha duyarlı hale gelmiş olabileceğinden bu sonuçlar elde edilmiş olabilir. Bir

çalışmada kortizol/DHEAS oranını değerlendirmenin daha anlamlı olabileceği belirtilmiştir. Kortizol katabolik, DHEAS ise anabolik bir hormondur ve bu hormonların birbirini ko-regüle ettiği, her ikisinde yükselmenin veya seviyelerindeki dengenin değişmesinin dokular üzerindeki net etkisini anlamamızda daha yararlı olabileceği belirtilmiştir. Dolayısıyla birinin konsantrasyonuna bakmak yerine ikisinin oranına bakmamızın daha önemli olabileceğine işaret edilmiştir. Örnek olarak, 2 yıl takip edilen yaşça büyük erişkinlerin bilişsel fonksiyonlarında meydana gelen bozulmaları göstermek için DHEAS konsantrasyonunun yalnız başına anlam ifade etmediği, fakat plazma kortizol/DHEAS seviyelerinde daha anlamlı yükselmenin olduğu belirtilmiştir [165]. Bizde gruplar arasında bu oranda bir değişiklik gözlenirse de hasta grubunda stresle ilgili bazı parametrelerde anlamlıya yakın şekilde yükseldiği görülmüştür. Gruplar arasında bakılan korelasyonların değişik sonuçlar vermesi strese karşı her iki grubun farklı yanıt verebileceğini düşündürse de, iki grup arasında stres ölçekleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Vitiligo grubunun kontrol grubuna göre ölçeklere daha yüksek puan verdikleri gözlenmekle birlikte hiçbirinde fark anlamlı seviyede değildi (DKÖ $p= 0.090$, SKÖ $p= 0.077$, BDÖ $p= 0.095$, ASÖ $p= 0.097$). Dolayısıyla hasta ve kontrol gruplarında kimisi farklı çıkan hormon-ölçek korelasyonlarının strese net olarak bağlanamayacağı, bu farklılığın yeterli anlam ifade etmediği, fakat hasta grubunun strese karşı cevabının kortizol/DHEAS yükselmesiyle daha hassas olabileceği düşünüldü. Tüm grupta bakılan korelasyonların ise toplum genelini daha iyi yansıttığından bu bilgilerin daha rahat yorumlanabileceği, ve burada saptanan algılanan stresle DHEAS seviyesinin düşmesinin bizim için daha anlamlı olabileceği kanısına varıldı. Jeckel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada stresli olduğu düşünülen hasta bakıcılardan oluşan bir grup ile stresli olmayan sağlıklı kontrollere Beck Depresyon Ölçeği ile Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği uygulayarak tükürük kortizol, DHEAS seviyelerini ve kortizol/DHEAS oranını araştırmışlardır. Stresli olduğu düşünülen hasta bakıcı grubunun, kontrol grubuna göre ölçeklere anlamlı olarak daha yüksek puan verdikleri saptanmıştır. Ayrıca stresli olan grupta DHEAS seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunurken kortizol/DHEAS oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur; kortizol seviyesinin ise her iki grup arasında farklı olmadığı belirtilmiştir [231]. Bizim çalışmamızda hormonlar açısından her iki grup arasında

fark yoktu ve ölçekler açısından da gruplar arasında fark bulunmamıştı. Jeckel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise gruplar arasında ölçek puanlarında olduğu gibi DHEAS seviyelerinde ve kortizol/DHEAS oranında da farklılık tespit edilmiştir, fakat ölçeklerle hormonların korelasyonları belirtilmemiştir. Shah ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada oral liken planuslu hastalarda tükürük kortizolü değerlendirilmiştir ve depresyon, anksiyete ve stres ölçeği (DASS) verilerek hasta ve kontrol grupları incelenmiştir. Hasta grubunda ölçekteki 3 parametrenin de kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca hasta grubunda, normalden yüksek kortizol seviyesi olan hasta sayısının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Depresyon, anksiyete ve stres parametrelerinden hepsinin kontrol grubunda tükürük kortizolü ile anlamlı şekilde korele olduğu gözlenirken, hasta grubunda depresyon ve stres parametreleriyle korelasyon varken anksiyete ile ilgili bir korelasyon saptanmadığı belirtilmiştir. Total gruba bakıldığında da yine tüm parametrelerde korelasyon olduğu saptanmıştır [234]. Girardi ve arkadaşlarının oral liken planus hastalarında yaptığı başka bir çalışmada ise, hasta ve kontrol grubuna Beck Depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği ve Lipp Erişkin Stres Semptomları Ölçeği verilmiş, ve sabah ve gece tükürük kortizolü ile DHEA değerleri incelenmiştir. Hasta ile kontrol grubu arasında ölçekler ve hormonlar açısından fark saptanmamıştır. Ölçekler ile hormonlar arasında da herhangi bir korelasyon olmadığı belirtilmiştir, fakat bunun hasta ve kontrol grupları içerisinde ayrı mı değerlendirildiği yoksa her iki grup birlikte mi değerlendirildiği belirtilmemiştir [235]. Bizim çalışmamızda da iki grup arasında ölçekler açısından anlamlı fark yoktu ve Beck Depresyon Ölçeği ile Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği hormonlarla korele bulunmamıştı. Algılanan Stres Ölçeği ise DHEAS seviyeleri ile negatif olarak koreleydi. Labbate ve arkadaşları da koroner arter hastalığı riski ile serum lipidlerinin ve DHEAS seviyelerinin ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada DHEAS seviyeleri ile algılanan stresin ilişkili olduğunu, algılanan stresin DHEAS'ı düşürdüğünü belirtmişlerdir [236].

Hastalarımızda yaşanan olumsuz olay sıklığı, hastalıktan önce ortalama 1.89 ± 2.01 olarak tespit edilirken bu rakam hastalıktan sonra 1.43 ± 2.15 olarak bulunmuştur. Hastaların % 65.22'si hastalıklarının çıkışından önce en az 1 olumsuz yaşam olayı yaşamıştı. Manolache ve Benea da alopesi areata ve vitiligolu

erişkinlerde yaptığı çalışmada %65 oranında olumsuz yaşam olayı bildirmişlerdir [186]. Çalışmamızda hastalıktan sonra ise bu oran % 47.83 olarak bulunmuştur. Papadopoulos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yeni tanı vitiligo hastalarında son bir yılda yaşanan stresli olay sayısının kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [187]. Picardi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise vitiligo hastalarında yaşanan stresli olay sayısının kontrollere göre anlamlı yüksek olmadığı, fakat 3 veya daha fazla kontrol edilemeyen olayın anlamlı olarak daha yüksek olup vitiligoya zemin yaratabileceği belirtilmiştir [188]. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda olumsuz yaşam olayı sıklığı sorgulanıp vitiligo hastaları ile kıyaslanmadı, fakat vitiligo hastalarında bu olayların ne oranda görüldüğü ve bu sayıyla hormonların ve ölçek puanlarının ilgisi sorgulandı. Hastalarımızın yaşadığı olumsuz yaşam olayı sayısı ile hormonlar arasında bir ilişki bulunmazken, hastalıktan sonra yaşanan olumsuz olay sayısı ile Stresle Başetme Ölçeği puanı korele olarak bulunmuştur ($r= 0.306$, $p= 0.039$). Yani başa gelen olumsuz olay sayısı artınca hastalarımızın bununla başetmek için daha fazla çaba harcadığı gözlenmiştir. Bu bulgu hastaların streslerini azaltmak için stresle başetme davranışlarının onlara yardımcı olduğunu düşündürebilir, çünkü yaşanan olay sayısı ile diğer stresle ilgili ölçeklerin puanlarının artmadığı görülmüştür. Ayrıca biz hastaların yaşadığı akut olay anında çalışmamızı yapmadık, geçmişte yaşadıkları olumsuz olayları sorguladık. Akut olay döneminde çalışma yapılırsa farklı sonuçlar alınması beklenebilirdi. Aynı şekilde çalışmayı yalnızca yeni tanı vitiligo hastaları ile yapmamız da ölçek ve hormon düzeylerinin farklı saptanmasına yol açabilirdi.

Alt kategorilere ve klinik tiplere ayrılan hasta grubu, ölçeklere verdiği puanlar ve hormon değerleri açısından kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Buna göre jeneralize hastalığı olanların Stresle Başetme Ölçeğine anlamlı olmasa da buna yakın şekilde ($p= 0.055$) daha yüksek puan verdiğini, diğer ölçeklerde ise grup içerisinde bir farkın olmadığını tespit ettik. Lezyonları daha yaygın olan hastaların daha stresli olmaları ve stres ile ilgili ölçeklere daha yüksek puan vermeleri beklenebilir. Fakat Wessely ve Lewis'in yaptığı bir çalışmada dermatolojik hastalıkların şiddeti ile psikiatrik morbidite arasında ilişki saptanmamıştır [237]. Picardi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da benzer bir sonuç alınmıştır [238]. Fokal tipteki vitiligonun jeneralize tipe göre çok az yer kapladığı düşünülürse, ölçek puanlarına

bakılarak bizim hastalarımızda hastalığın yaygınlığı ile psikiatrik belirtilerin ilgili olmadığı söylenebilir. Fakat jeneralize vitiligolu hastaların stresle başetme puanlarının daha yüksek olarak saptanması, bu hastaların tedavilerinden olumlu sonuç almak için daha fazla çaba sarfettiğini göstermektedir. Diğer ölçeklerde fokal grupla anlamlı bir farklılık olmayışı da hastaların bu davranışlarının streslerini azaltmaya yardımcı olduğunu düşündürebilir. Fakat unutulmamalıdır ki görünen yerde olan lezyonlar küçük alanları tutan fokal tipte bile olsa hastalarda önemli stres yaratabilir. Buna paralel olarak Porter ve Beuf tarafından vitiligo hastalarında yapılan bir çalışmada lezyonların görünürlüğünün arttıkça algılanan damgalanma duygusunun arttığı ve benlik saygısının azaldığı belirtilmiştir [239]. Vücut yüzey alanı tutulumuna bakıldığında da vücudunun %10'undan azında vitiligo lezyonları olan hastaların, %10'dan çoğunda olanlarla ölçek puanları açısından farklı olmadığı görülmüştür. Bir çalışmada vitiligo hastalarında vücudunun %5'inden daha çok alanın tutulduğu kişilerde %5'inden daha az tutulanlara göre stresle ilgili ölçek puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir [240]. Bizim çalışmamızda ise böyle bir bulgu saptanmamıştır. Az önce de belirtildiği üzere, vücudun %10'undan az alanı kaplasa da, hastalarda stres yaratan etkenin lezyonların yaygınlığından ziyade görünür yerde olmasının burada etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Hormon seviyelerine bakıldığında, kortizol ve DHEAS seviyelerinin grup içerisinde farklılık göstermediğini, fakat kortizol/DHEAS oranının fokal tipte anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (p= 0.024). Bu bulgu beklenen bir bulgu değildi. Kortizol/DHEAS oranında yükselme daha çok stresi yüksek grupta beklenmektedir. Fakat burada fokal ve jeneralize grup arasında stres yönünden ölçekler arasında farklılık yoktu. Stresle Başetme Ölçeği jeneralize grupta daha yüksek çıkmıştı fakat bu ölçekle hormonlar arasında yapılan analizde ikisi arasında da bir ilişki saptanmamıştı. Hastalığın yaygınlığı ile de ilişki kurulması güçtü çünkü %10'dan az ve çok tutulum olanlara göre değerlendirildiğinde hormonlarda ve kortizol/DHEAS oranında yine anlamlı bir farklılık yoktu. Bu bulunan bulgunun önem derecesi yalnızca bu çalışmadan alınan verilerle yorumlanamamaktadır ve bunun için daha geniş katılımlı farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aile hikayesi olan grupta, olmayanlara göre Stresle Başetme Ölçeğinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p= 0.028$). Aile hikayesi olanlarda bu kişilerin hastalık hakkında daha tecrübeli oldukları ve prognozunu daha iyi bildikleri için hastalıkla başedebilecek daha çok davranış içine girebilecekleri düşünülmüştür. Aile hikayesi olanların kendilerine yakın olan vitiligo aile bireyleriyle hastalıkları hakkında daha fazla bilgi alıp onların tecrübelerinden faydalanarak ve belki birbirlerini destekleyerek kaygılarını azalttıkları düşünülebilir. Kim ve arkadaşları bir çalışmada ailesinde vitiligo hastalığı olmayanların yaşam kalitelerinin olanlara göre daha bozuk olduğunu belirtmişlerdir [241]. Bizim çalışmamızda yaşam kalite ölçeği kullanılmamıştır, fakat stres yapabilecek birçok faktörle ilgili ölçekler kullanılmıştır. Bunların hiçbirinde aile hikayesi olan ve olmayanlar arasında bir fark yoktu, fakat Stresle Başetme Ölçeğinde vardı. Bu tür davranışların ise hastalarda muhtemelen olabilecek olumsuz duyguları azalttığını ve o yüzden ölçekler açısından iki grup arasında farklılık olmadığını düşündük. Ayrıca, hormonlar açısından da grup içerisinde bir farklılık olmadığı saptanmıştır.

Sistemik fototerapi (dbUVB) alımına göre sınıflanan grup değerlendirildiğinde, Beck Depresyon Ölçeği ve Dismorfofobi Anketine verilen puanlar grup içerisinde anlamlı olarak farklı bulunmuştur (sırasıyla $p= 0.005$ ve $p= 0.022$). Diğer ölçeklerde ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Daha önce fototerapi alıp tedavisi tamamlanan hastalar Beck Depresyon Ölçeğine, hiç almayanlara ($p= 0.049$) ve şu an alanlara ($p= 0.004$) göre anlamlı şekilde daha düşük puan vermişlerdir. Dermatolojik hastalıklarda eşlik eden psikiatrik semptomların sık olduğu bildirilmiştir. Picardi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dermatoloji polikliniğine başvuran kişilerde psikiatrik morbidite oranı %25.2 olarak bulunmuştur [238]. Türkiyede Arıcan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 113 vitiligo hastasının %32.7'sinde depresyon, %15.9'unda anksiyete ve az sayıda kişide ise nevrotik semptomlar, obsesyon ve kişilik bozukluğu tespit edilmiştir [242]. Prcic ve arkadaşları ise vitiligo hastaları ve kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında gruplar arasında depresyon ve anksiyete skorları arasında fark bulmamışlardır [243]. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda tüm ölçek puanları daha yüksek olmasına rağmen hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Fakat daha önce fototerapi almış kişilerde depresyon ölçeğine verilen puanlar anlamlı şekilde düşük

çıkıştır. Bu gruptaki hastalarda tedaviden sonra lezyonlarının ne oranda düzeldiği sorgulanmamıştır. Fakat fototerapi alanlarda hiç almayanlara ve şu an alanlara göre daha düşük depresyon puanlarının gelmesi psikolojik açıdan bu tedavi şeklinin hastaya yardımcı olduğunu bize düşündürmektedir. Dismorfofobi Anketine verilen puanlar da, daha önce fototerapi alıp tedavisi tamamlanan hastalarda hiç almayanlara göre ($p= 0.038$) ve şu an alanlara göre ($p= 0.045$) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Beden dismorfik bozukluğu: kişinin hayali bir defekt ile ilgili endişe duyması veya görüntüde minimal sorun yaratan bir defekti daha abartılı olarak algılaması; bu endişenin kişide klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya yol açması ve sosyal, mesleki veya farklı alanlarda bozulmalara neden olması; ve bu durumun başka bir mental hastalıkla açıklanamaması şeklinde tanımlanabilir. Daha önce fototerapi alan hastalarda bu semptomların anlamlı olarak daha düşük olması, tedavinin direkt hastalığın seyrine olsun veya olmasın, hastanın dismorfofobik semptomlarına olumlu şekilde yansıdığını düşündürmektedir. Vitiligo hastalarının tümü tedaviden aynı şekilde fayda görememektedirler. Bir kısmı daha az, bir kısmı ise daha çok fayda görmektedir fakat yine de çoğunun lezyonları tamamen ve kalıcı şekilde kapanmamaktadır. Hastaların tedavi arayışı, olumlu veya olumsuz bile sonuçlansa durumu daha çok kabul etmesini veya objektif olmasını sağlıyor olabilir. Ayrıca düzenli fototerapiye gelen hastalar burada ilgi gördükleri bir sosyal ortam ile karşılaşmakta ve kendileriyle aynı hastalığı olan kişilerle sosyal bir etkileşime girmektedirler. Hem tedavi almanın verdiği duygu, hem buradaki sosyal ortam hastanın hastalığı ile ilgili düşüncesini normalize etmesini sağlıyor olabilir. Fototerapi alımına göre sınıflanan grupta ayrıca kortizol seviyesi de grup içerisinde anlamlı olarak farklılık gösteriyordu ($p= 0.010$). Fototerapi alıp tedavisi tamamlanan hastalarda kortizol seviyesi hiç almayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p= 0.020$). Her iki grup (hasta ve kontrol) gözönüne alınarak yapılan değerlendirmede kortizolün stres ölçekleriyle bir korelasyonu saptanmamış olsa da, hasta ve kontrol grupları arasında ölçekler arasında anlamlı bir farklılık da saptanmamıştı. Fakat bu alt grup değerlendirildiğinde, daha önce fototerapi alan ve tedavisi tamamlanan kişilerde tüm ölçekler hiç almayanlara göre ve şu an alanlara göre daha düşük olarak bulunmuştur ve Beck Depresyon Ölçeği ile Dismorfofobi Anketinde bu farklar anlamlı seviyeydi. Dolayısıyla daha önce tedavi alan gruptaki anlamlı çıkan düşük

kortizol seviyelerinin bu kişilerin daha az stresli olmalarına bağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Son 6 aydaki hastalık aktivitesine göre gerileme, durağan, ilerleme şeklinde ayrılan gruplara bakıldığında, hastalığında ilerleme olanlarda DHEAS seviyelerinin daha düşük olduğu, kortizol/DHEAS oranının ise daha yüksek olduğu gözlemlendi fakat grup içerisinde hormonlar açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Ölçek puanlarına bakıldığında ise ölçeklere en düşük puan veren grubun durağan hasta grubu olduğu izlendi fakat grup içerisinde ölçeklerde de anlamlı farklılık yoktu. Ölçekler açısından anlamlı fark olmadığı için hormonlarda da fark bulunmadığını düşünebiliriz. Hastaların lezyonlarının ilerleme veya gerileme döneminde oluşu ölçekleri etkilemiyordu. Lezyonların seyrinin hastaların psikolojilerine olumlu veya olumsuz etkisi izlenmezken sistemik fototerapi alımının tedavi sürecinin sonunda hastaların psikolojilerine olumlu yansıdığını tespit etmiştik.

Tüm ölçekler gözönüne alındığında, hepsinin birbiriyle orta veya yüksek şiddette korele olduğu görülmüştür. Daha önce yapılan bir çalışmada üniversite öğrencilerine depresyon ve anksiyete sorgulayan 9 farklı ölçek verilmiş ve hepsinin birbiriyle korele olduğu belirtilmiştir [244]. Depresyon, anksiyete ve algılanan stres ölçeklerinin de dahil olduğu çeşitli ölçekler kullanılan başka bir çalışmada da ölçekler arasında korelasyon bulunduğu saptanmıştır [245]. Hastaların yaşadığı durumun genel bir psikolojik sıkıntı hali olduğu için tüm ölçeklere bu şekilde yansıyor olabileceği, veya değişik ölçeklerin bazı ortak duyguları da ölçtüğü için bu sonucun çıkıyor olabileceği düşünülmüştür.

Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde, eğitim seviyesi arttıkça Sürekli Kaygı Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği puanlarının anlamlı şekilde (sırasıyla $p=0.024$ ve $p=0.020$), Algılanan Stres Ölçeği puanının ise anlamlıya yakın şekilde ($p=0.054$) azaldığı tespit edilmiştir. Vitiligoda yapılan başka bir çalışmada da eğitim süresiyle depresyon ve anksiyetenin ters orantılı olduğu belirtilmiştir [246]. Daha geniş kapsamlı yapılan bir çalışmada eğitim düzeyiyle psikiatrik morbidite arasında ilişki saptanmamıştır [238]. Bizim çalışmamızda ise belirtilen ölçeklerde eğitim seviyesi ile azalma saptanırken, Durumluluk Kaygı Ölçeği ve Dismorfofobi Anketi puanları ile bir ilişki saptanmamıştır. Yani eğitim seviyesi, kişinin o an içinde

bulunduğu durumla ilgili anksiyetesini ve dismorfofobi semptomlarını bizim çalışmamızda etkilememektedir.

Çalışmamızda kortizol ve DHEAS seviyeleri ile kortizol/DHEAS oranının vitiligolu hastalardaki seviyesi, kontrollere göre değişimi, hasta grubu içerisindeki değişimi, ve stresle ilişkilerinin olup olmadığı araştırılmıştır. Hasta grubunun strese karşı daha hassas olduğu ve depresyon belirtilerinin ve stres algısının kortizol/DHEAS seviyelerini anlamlıya yakın şekilde yükselttiği belirlenmiştir. Tüm gruba bakıldığında ise, yaşanan stresle DHEAS seviyesinin anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca hasta grubunda DHEAS seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olmasa da daha düşük olarak saptanmıştır. Fakat hasta ve kontrol grubu arasında stres ölçekleri açısından da anlamlı fark bulunmamıştır, belki bulunsaydı gruplar arasındaki hormon değişimleri daha belirgin olması beklenebilirdi. DHEAS hormonunun değişimi vitiligoda ilk kez araştırılmıştır. Seviyelerinin hem algılanan stresle azalması, hem de hasta grubunda daha düşük olarak saptanması, DHEAS'ın patogenezdaki olası rolünü ve vitiligodaki oksidatif stresle muhtemel ilişkisini düşündürmektedir. Bunun için ise daha geniş katılımlı ileri çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

- 1- Çalışmamızda serum kortizol seviyesi araştırılmıştır. Bu değer, total kortizölü yansıtmaktadır. Fakat literatürde belirtilen bazı çalışmalarda tükürük kortizölü bakılmıştır. Tükürük kortizölünün ise plazma ve serum serbest kortizöl değerini yansıttığı belirtilmektedir [247]. Serbest kortizölün, biyolojik olarak aktif olan form olduğu için adrenokortikal fonksiyonun daha iyi bir göstergesi olduğu iddia edilmiştir [248]. Fakat daha sonra bu iddia reddedilerek kortizöl bağlayıcı globuline bağlı kortizölün de hedef dokularda fizyolojik etkileri olduğu gösterilmiştir [249]. Bu bilgiler, çalışmalarda bakılan serum veya tükürük kortizölünün çalışmanın sonucunu etkiliyor olabileceğini düşündürmektedir.

2- Ayrıca bizim çalışmamızda DHEAS değerleri araştırılırken DHEA bakılmamıştır. Çoğu çalışmada her ikisi birlikte anılıp birbirlerinin yerine kullanılsa da, bazı farklı özelliklerinin olabileceği belirtilmiştir [160], [165]. İkisi birlikte bakılıp değerlendirilse belki daha net sonuç alınabilirdi.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuçlar

- 1- Hasta ve kontrol grubunda kortizol seviyeleri birbirine benzerken, DHEAS seviyesi hasta grubunda daha düşük, kortizol/DHEAS oranı ise daha yüksek olarak bulunmuştur fakat anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 2- Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği ve Algılanan Stres Ölçeğine hasta grubu kontrol grubuna göre daha yüksek puanlar vermiştir fakat aralarındaki fark anlamlı olarak saptanmamıştır.
- 3- DHEAS seviyeleri ile Algılanan Stres Ölçeği puanının negatif olarak korele olduğu, yani kişinin yüksek stres algısı ile DHEAS'ın düşük seviyelerinin ilgili olduğu saptanmıştır.
- 4- Hasta grubunda Beck Depresyon Ölçeği ile Algılanan Stres Ölçeği puanları, anlamlıya yakın şekilde kortizol/DHEAS oranını yükseltiyordu.
- 5- Kontrol grubunda Durumluluk Kaygı Ölçeği puanı ile kortizol seviyesi negatif korele olarak bulunmuştur.
- 6- Hastaların %65.22'sinin hastalıklarının çıkışından önce en az 1 olumsuz yaşam olayı yaşadığı tespit edilmiştir.
- 7- Hastalıktan sonra yaşanan olay sayısı ile Stresle Başetme Ölçeğinin korele olduğu saptanmış, diğer stresle ilgili ölçeklerde ise artış olmadığı tespit edilmiştir.
- 8- Jeneralize hastalığı olan grubun, fokal hastalığı olanlara göre anlamlıya yakın şekilde Stresle Başetme Ölçeğine daha yüksek puan verdiği tespit edilmiştir. Diğer ölçeklerde ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

9- Fokal hastalığı olanların, jeneralize hastalığı olanlara göre kortizol/DHEAS seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fakat iki grup arasında stres açısından bir farklılık olmadığı için bu beklenmeyen bir bulguydu. Dolayısıyla bu çıkan sonucun önem derecesi bu çalışma ile yorumlanamamaktadır. Bunun için daha geniş hasta gruplarının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

10- Lezyonları ilerleme, durağan ve gerileme döneminde olan hastalar arasında hormonlar ve ölçekler açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

11- Aile hikayesi olan hasta grubunda Stresle Başetme Ölçeği puanları, olmayan gruba göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir, diğer ölçekler arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

12- Sistemik fototerapi alıp tedavisi tamamlanan grupta Beck Depresyon Ölçeği ve Dismorfofobi Anketi puanları anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Sonuçta hastalığa direkt etkisi bilinmese de tedavinin sonucunun psikolojik olarak hastalara fayda sağladığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu kişilerde kortizol seviyesinin de hiç tedavi almamış veya şu an alanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ve bunun hastaların daha az stresli olmasına bağlanabileceği düşünülmüştür.

13- Stresle ilgili tüm ölçeklerin birbirleriyle korele olduğu tespit edilmiştir.

14- Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde eğitim düzeyi ile Sürekli Kaygı Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği puanlarının anlamlı şekilde, Algılanan Stres Ölçeği puanının ise anlamlıya yakın şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Eğitim düzeyi belirtilen ölçeklere olumlu yansımış ve daha düşük puan verilmesini sağlamıştır.

Öneriler

- 1- Çalışmamızda serum kortizol ve DHEAS değerleri bakılmıştır. İleriki çalışmalarda tükürükte kortizol-DHEAS veya kortizol'ün serumdaki serbest seviyeleri araştırılabilir.
- 2- Çalışmamızda serum DHEAS değerleri bakılmıştır. DHEA bakılmamıştır. Vitiligoda her ikisi de birlikte bakılarak aralarındaki farklılık araştırılabilir.
- 3- Vitiligoda çeşitli oksidatif stres parametreleri ve antioksidan parametrelerle birlikte DHEA-DHEAS da araştırılıp oksidatif stresteki rolleri araştırılabilir.
- 4- Geliştirdiğimiz Türkçe Dismorfofobi Anketinin daha yaygın kullanımı için geçerlik ve test-retest güvenilirlik çalışmaları yapılabilir.

7. KAYNAKLAR

- 1 Park HY ve ark. Biology of Melanocytes. In: Fitzpatrick, ed. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw Hill 2008. 591–608.
- 2 Denli Y ve ark. Vitiligo. In: Tüzün Y, Gürer MA, Oğuz O AV, ed. Dermatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2008. 1465–73.
- 3 Marrot L ve ark. The human melanocyte as a particular target for UVA radiation and an endpoint for photoprotection assessment. Photochem Photobiol 1999;69:686–93.
- 4 Wenczl E ve ark. (Pheo)melanin photosensitizes UVA-induced DNA damage in cultured human melanocytes. J Invest Dermatol 1998;111:678–82.
- 5 Rebat M, Sumayah J. Vitiligo. In: Fitzpatrick, ed. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw Hill 2008. 616–22.
- 6 Kovacs SO. Vitiligo. J Am Acad Dermatol 1998;38:647–66; quiz 667–8.
- 7 Handa S, Kaur I. Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. J Dermatol 1999;26:653–7.
- 8 Arıcan Ö ve ark. Vitiligolu Hastalarda Serum Vitamin B12 ve Folik Asit Düzeyleri. Türkiye Klinikleri Dermatol 2003;13:4–10.
- 9 Zhang XJ ve ark. The genetic concept of vitiligo. J Dermatol Sci 2005;39:137–46.
- 10 Majumder PP ve ark. Pattern of familial aggregation of vitiligo. Arch Dermatol 1993;129:994–8.
- 11 Alkhateeb A ve ark. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. Pigment Cell Res 2003;16:208–14.
- 12 Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. J Dermatol Sci 2006;41:3–10.
- 13 Şendur N. Çocuklarda vitiligo. In: I. Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri. 2004. 17–24.

- 14 Taïeb A. Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res* 2000;13 Suppl 8:41–7.
- 15 Ortonne J-P. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna JL, Jorrizzo JL RR, ed. *Dermatology*. New York: Mosby 2008. 913–38.
- 16 Tobin DJ ve ark. Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo. *J Pathol* 2000;191:407–16.
- 17 Gauthier Y ve ark. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res* 2003;16:322–32.
- 18 Laties A, Lemer A. Iris colour and relationship of tyrosinase activity to adrenergic innervation. *Nature* 1975;255:152–3.
- 19 Chanco-Turner ML, Lerner AB. Physiologic changes in vitiligo. *Arch Dermatol* 1965;91:390–6.
- 20 Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, et al. Increased monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1996;288:14–8.
- 21 Morohashi M, Hashimoto K, Goodman TF, et al. Ultrastructural studies of vitiligo, Vogt-Koyanagi syndrome, and incontinentia pigmenti achromians. *Arch Dermatol* 1977;113:755–66.
- 22 Breathnach AS, Bor S, Wyllie LM. Electron microscopy of peripheral nerve terminals and marginal melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1966;47:125–40.
- 23 Al'Abadie M ve ark. Abstracts from the 19th annual meeting of the Society for Cutaneous Ultrastructural Research. Lyon, France, 17-19 September 1992. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:284–304.
- 24 Gokhale BB, Mehta LN. Histopathology of vitiliginous skin. *Int J Dermatol* 1983;22:477–80.
- 25 Al'Abadie MS, Warren MA, Bleehen SS, et al. Morphologic observations on the dermal nerves in vitiligo: an ultrastructural study. *Int J Dermatol* 1995;34:837–40.
- 26 Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991;97:1081–5.

- 27 Abdel Nasser, M.B. HG and CEO. Evidence of Primary involvement of Keratinocytes in Vitiligo. *Archives of Dermatological Research* 1991;283:19–70.
- 28 Abdel-Naser MB, Krüger-Krasagakes S, Krasagakis K, et al. Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994;7:1–8.
- 29 Graham DG, Tiffany SM, Bell WR, et al. Autoxidation versus covalent binding of quinones as the mechanism of toxicity of dopamine, 6-hydroxydopamine, and related compounds toward C1300 neuroblastoma cells in vitro. *Mol Pharmacol* 1978;14:644–53.
- 30 Rotman A, Daly JW, Creveling CR. Oxygen-dependent reaction of 6-hydroxydopamine, 5,6-dihydroxytryptamine, and related compounds with proteins in vitro: a model for cytotoxicity. *Mol Pharmacol* 1976;12:887–99.
- 31 Morrone A, Picardo M, de Luca C, et al. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res* 1992;5:65–9.
- 32 Schallreuter-Wood KU, Wood JM. Catecholamines in vitiligo. *Dermatology* 1996;192:191–2.
- 33 Salzer BA, Schallreuter KU. Investigation of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with impaired catecholamine metabolism. *Dermatology* 1995;190:109–15.
- 34 Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Smit NP, et al. Catechol-O-methyltransferase in vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1994;286:81–6.
- 35 Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, et al. Increased in vitro expression of beta 2-adrenoceptors in differentiating lesional keratinocytes of vitiligo patients. *Arch Dermatol Res* 1993;285:216–20.
- 36 Ortonne JP. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna ve ark., ed. *Dermatology*. Edinburg: Mosby 2003. 947–55.
- 37 Shelley WB, Ohman S. Epinephrine induction of white hair in ACI rats. *J Invest Dermatol* 1969;53:155–8.
- 38 Jacobowitz DM, Laties AM. Direct adrenergic innervation of a teleost melanophore. *Anat Rec* 1968;162:501–4.

- 39 Schallreuter KU, Wood JM, Ziegler I, et al. Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta* 1994;1226:181–92.
- 40 Glassman SJ. Vitiligo, reactive oxygen species and T-cells. *Clin Sci (Lond)* 2011;120:99–120.
- 41 Ongenaes ve ark. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003;16:90–100.
- 42 Palermo B, Campanelli R, Garbelli S, et al. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001;117:326–32.
- 43 Yamamura K, Kamada S, Ito S, et al. Accelerated disappearance of melanocytes in bcl-2-deficient mice. *Cancer Res* 1996;56:3546–50.
- 44 van den Wijngaard RM, Aten J, Scheepmaker A, et al. Expression and modulation of apoptosis regulatory molecules in human melanocytes: significance in vitiligo. *Br J Dermatol* 2000;143:573–81.
- 45 Kitamura R, Tsukamoto K, Harada K, et al. Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF-M. *J Pathol* 2004;202:463–75.
- 46 Lee A-Y, Kim N-H, Choi W-I, et al. Less keratinocyte-derived factors related to more keratinocyte apoptosis in depigmented than normally pigmented suction-blistered epidermis may cause passive melanocyte death in vitiligo. *J Invest Dermatol* 2005;124:976–83.
- 47 Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, et al. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol* 1993;2:145–53.
- 48 Gauthier Y ve ark. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol* 2003;148:95–101.
- 49 Cario-André M, Pain C, Gauthier Y, et al. The melanocytorrhagic hypothesis of vitiligo tested on pigmented, stressed, reconstructed epidermis. *Pigment Cell Res* 2007;20:385–93.

- 50 Albert DM, Nordlund JJ, Lerner AB. Ocular abnormalities occurring with vitiligo. *Ophthalmology* 1979;86:1145–60.
- 51 Cowan CL, Halder RM, Grimes PE, et al. Ocular disturbances in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:17–24.
- 52 Albert DM, Wagoner MD, Pruett RC, et al. Vitiligo and disorders of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1983;67:153–6.
- 53 Wagoner MD, Albert DM, Lerner AB, et al. New observations on vitiligo and ocular disease. *Am J Ophthalmol* 1983;96:16–26.
- 54 Tosti A, Bardazzi F, Tosti G, et al. Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:230–3.
- 55 Park S, Albert DM, Bologna JL. Ocular manifestations of pigmentary disorders. *Dermatol Clin* 1992;10:609–22.
- 56 Elder A, David E, Bennett L, et al. *Atlas and Synopsis of Lever's Histopathology of the Skin*, 2nd Edition.
- 57 Sharquie KE, Mehenna SH, Naji AA, et al. Inflammatory changes in vitiligo: stage I and II depigmentation. *Am J Dermatopathol* 2004;26:108–12.
- 58 Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, et al. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol* 1993;100:816–22.
- 59 Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:493–514.
- 60 Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22:42–65.
- 61 Badri AM, Todd PM, Garioch JJ, et al. An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol* 1993;170:149–55.
- 62 van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C, et al. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA⁺ T cells at the perilesional site. *Lab Invest* 2000;80:1299–309.

- 63 Hann SK, Kim HI, Im S, et al. The change of melanocyte cytotoxicity after systemic steroid treatment in vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 1993;6:201–5.
- 64 Bleehen SS. The treatment of vitiligo with topical corticosteroids. Light and electronmicroscopic studies. *Br J Dermatol* 1976;94 suppl 1:43–50.
- 65 Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998;134:1532–40.
- 66 Levin C, Maibach HI. Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: clinical implications. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:141–7.
- 67 Castro APBM. Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:S166–72.
- 68 Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E, et al. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:52–61.
- 69 Lan C-CE, Chen G-S, Chiou M-H, et al. FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favourable milieu for cell migration via keratinocytes: possible mechanisms of how tacrolimus ointment induces repigmentation in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2005;153:498–505.
- 70 McCollum AD, Paik A, Eichenfield LF. The safety and efficacy of tacrolimus ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*;27:425–36.
- 71 Kristl J, Slanc P, Krasna M, et al. Calcipotriol affects keratinocyte proliferation by decreasing expression of early growth response-1 and polo-like kinase-2. *Pharm Res* 2008;25:521–9.
- 72 Adorini L, Penna G. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Hum Immunol* 2009;70:345–52.
- 73 Birlea SA, Costin G-E, Norris DA. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets* 2008;9:345–59.
- 74 Schallreuter KU, Pittelkow MP. Defective calcium uptake in keratinocyte cell cultures from vitiliginous skin. *Archives of Dermatological Research* 1988;280:137–9.

- 75 Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:269–73.
- 76 Travis LB, Silverberg NB. Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatr Dermatol*;21:495–8.
- 77 Wu C-S, Lan C-CE, Wang L-F, et al. Effects of psoralen plus ultraviolet A irradiation on cultured epidermal cells in vitro and patients with vitiligo in vivo. *Br J Dermatol* 2007;156:122–9.
- 78 Abdel-Naser MB, Hann SK, Bystryn JC. Oral psoralen with UV-A therapy releases circulating growth factor(s) that stimulates cell proliferation. *Arch Dermatol* 1997;133:1530–3.
- 79 Ponsonby A-L, Lucas RM, van der Mei IAF. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases--multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. *Photochem Photobiol*;81:1267–75.
- 80 Ortonne JP, MacDonald DM, Micoud A, et al. PUVA-induced repigmentation of vitiligo: a histochemical (split-DOPA) and ultrastructural study. *Br J Dermatol* 1979;101:1–12.
- 81 Kao CH, Yu HS. Comparison of the effect of 8-methoxypsoralen (8-MOP) plus UVA (PUVA) on human melanocytes in vitiligo vulgaris and in vitro. *J Invest Dermatol* 1992;98:734–40.
- 82 Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local khellin and UVA: comparison with systemic PUVA. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:180–4.
- 83 Shephard SE, Panizzon RG. Carcinogenic risk of bath PUVA in comparison to oral PUVA therapy. *Dermatology* 1999;199:106–12.
- 84 Park HY ve ark. Squamous cell carcinoma in vitiligo lesion after long-term PUVA therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:578–80.
- 85 Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, et al. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1001–17.
- 86 De Francesco ve ark. Immunohistochemical study before and after narrow band (311 nm) UVB treatment in vitiligo. *Eur J Dermatol* 2008;18:292–6.

- 87 El Mofty M, Mostafa W, Esmat S, et al. Narrow band Ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo: two right-left comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22:6–11.
- 88 Mofty ME, Zaher H, Esmat S, et al. PUVA and PUVB in vitiligo--are they equally effective? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:159–63.
- 89 Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, et al. Psoralen and ultraviolet A and narrow-band ultraviolet B in inducing stability in vitiligo, assessed by vitiligo disease activity score: an open prospective comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1381–5.
- 90 Parsad D, Kanwar AJ, Kumar B. Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:175–7.
- 91 Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997;133:1525–8.
- 92 Welsh ve ark. Therapeutic evaluation of UVB-targeted phototherapy in vitiligo that affects less than 10% of the body surface area. *Int J Dermatol* 2009;48:529–34.
- 93 Chen G-Y, Hsu MM-L, Tai H-K, et al. Narrow-band UVB treatment of vitiligo in Chinese. *J Dermatol* 2005;32:793–800.
- 94 Hearn RMR, Kerr AC, Rahim KF, et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2008;159:931–5.
- 95 Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:167–81.
- 96 Lotti T, Buggiani G, Troiano M, et al. Targeted and combination treatments for vitiligo. Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther* 2008;21 Suppl 1:S20–6.
- 97 Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, et al. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. *Dermatology* 1995;190:223–9.

- 98 Schallreuter KU, Moore J, Behrens-Williams S, et al. Rapid initiation of repigmentation in vitiligo with Dead Sea climatotherapy in combination with pseudocatalase (PC-KUS). *Int J Dermatol* 2002;41:482–7.
- 99 Schallreuter KU, Krüger C, Würfel BA, et al. From basic research to the bedside: efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitiligo. *Int J Dermatol* 2008;47:743–53.
- 100 Patel DC, Evans AV, Hawk JLM. Topical pseudocatalase mousse and narrowband UVB phototherapy is not effective for vitiligo: an open, single-centre study. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:641–4.
- 101 Sanclemente G, Garcia JJ, Zuleta JJ, et al. A double-blind, randomized trial of 0.05% betamethasone vs. topical catalase/dismutase superoxide in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1359–64.
- 102 Dell’Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:631–6.
- 103 Elgoweini ve ark. Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants. *J Clin Pharmacol* 2009;49:852–5.
- 104 Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:285–7.
- 105 Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, et al. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:942–50.
- 106 González S, Pathak MA, Cuevas J, et al. Topical or oral administration with an extract of Polypodium leucotomos prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*;13:50–60.
- 107 Rao J, Fitzpatrick RE. Use of the Q-switched 755-nm alexandrite laser to treat recalcitrant pigment after depigmentation therapy for vitiligo. *Dermatol Surg* 2004;30:1043–5.
- 108 Dermatolojide Antioksidan Sistem Antioxidant System in Dermatology. *Cell Research* 2009;:32–9.

- 109 Gör A, Tekcan M. Oksidatif stres-antioksidan sistemler ve testis. *Reproductive BioMedicine Online*;:131–6.
- 110 Eşrefoğlu M. Cell Injury and Death: Oxidative Stress and Antioxidant Defense System: Review. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2009;29:1660–76.
- 111 Aronoff S. Catalase: kinetics of photooxidation. *Science* 1965;150:72–3.
- 112 Norris DA, Kissinger RM, Naughton GM, et al. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Invest Dermatol* 1988;90:783–9.
- 113 Yohn JJ, Norris DA, Yrastorza DG, et al. Disparate antioxidant enzyme activities in cultured human cutaneous fibroblasts, keratinocytes, and melanocytes. *J Invest Dermatol* 1991;97:405–9.
- 114 Rokos H, Beazley WD, Schallreuter KU. Oxidative stress in vitiligo: photooxidation of pterins produces H₂O₂ and pterin-6-carboxylic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;292:805–11.
- 115 Darr D, Fridovich I. Free radicals in cutaneous biology. *J Invest Dermatol* 1994;102:671–5.
- 116 Moretti S, Spallanzani A, Amato L, et al. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res* 2002;15:87–92.
- 117 Thannickal VJ, Day RM, Klinz SG, et al. Ras-dependent and -independent regulation of reactive oxygen species by mitogenic growth factors and TGF-beta1. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2000;14:1741–8.
- 118 Schallreuter KU. A review of recent advances on the regulation of pigmentation in the human epidermis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1999;45:943–9.
- 119 Shalhaf M, Gibbons NCJ, Wood JM, et al. Presence of epidermal allantoin further supports oxidative stress in vitiligo. *Exp Dermatol* 2008;17:761–70.
- 120 Schallreuter KU, Chiuchiarelli G, Cemeli E, et al. Estrogens can contribute to hydrogen peroxide generation and quinone-mediated DNA damage in

- peripheral blood lymphocytes from patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 2006;126:1036–42.
- 121 Schallreuter ve ark. In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H₂O₂) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:91–6.
- 122 Namazi MR. Cytochrome-P450 enzymes and autoimmunity: expansion of the relationship and introduction of free radicals as the link. *J Autoimmune Dis* 2009;6:4.
- 123 Wood JM, Schallreuter-Wood KU, Lindsey NJ, et al. A specific tetrahydrobiopterin binding domain on tyrosinase controls melanogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:480–5.
- 124 Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, et al. Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin. *Science* 1994;263:1444–6.
- 125 Davis MD, Ribeiro P, Tipper J, et al. “7-tetrahydrobiopterin,” a naturally occurring analogue of tetrahydrobiopterin, is a cofactor for and a potential inhibitor of the aromatic amino acid hydroxylases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:10109–13.
- 126 Schallreuter KU, Zschesche M, Moore J, et al. In vivo evidence for compromised phenylalanine metabolism in vitiligo. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;243:395–9.
- 127 Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, et al. Epidermal H₂O₂ accumulation alters tetrahydrobiopterin (6BH₄) recycling in vitiligo: identification of a general mechanism in regulation of all 6BH₄-dependent processes? *Europe* 2001;:167–74.
- 128 Thöny B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochem J* 2000;347 Pt 1:1–16.
- 129 Hasse S, Gibbons NCJ, Rokos H, et al. Perturbed 6-tetrahydrobiopterin recycling via decreased dihydropteridine reductase in vitiligo: more evidence for H₂O₂ stress. *J Invest Dermatol* 2004;122:307–13.
- 130 Schallreuter KU, Büttner G, Pittelkow MR, et al. Cytotoxicity of 6-biopterin to human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;204:43–8.

- 131 Salem MMAEL, Shalbaf M, Gibbons NCJ, et al. Enhanced DNA binding capacity on up-regulated epidermal wild-type p53 in vitiligo by H₂O₂-mediated oxidation: a possible repair mechanism for DNA damage. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2009;23:3790–807.
- 132 Shaker OG, El-Tahlawi SMR. Is there a relationship between homocysteine and vitiligo? A pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159:720–4.
- 133 Koca ve ark. Oxidant-antioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:406–9.
- 134 Picardo M, Passi S, Morrone A, et al. Antioxidant status in the blood of patients with active vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994;7:110–5.
- 135 Yildirim ve ark. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo at tissue level. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:683–6.
- 136 Hazneci E, Karabulut AB, Oztürk C, et al. A comparative study of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities and nitrate levels in vitiligo patients. *Int J Dermatol* 2005;44:636–40.
- 137 Moellmann G, Klein-Angerer S, Scollay DA, et al. Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1982;79:321–30.
- 138 Bhawan J, Bhutani LK. Keratinocyte damage in vitiligo. *J Cutan Pathol* 1983;10:207–12.
- 139 Boissy RE, Liu YY, Medrano EE, et al. Structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalization in long-term cultures of melanocytes from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 1991;97:395–404.
- 140 Jain D, Misra R, Kumar A, et al. Levels of malondialdehyde and antioxidants in the blood of patients with vitiligo of age group 11-20 years. *Indian J Physiol Pharmacol*;52:297–301.
- 141 Khan R, Satyam A, Gupta S, et al. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. *Arch Dermatol Res* 2009;301:731–7.

- 142 Beazley WD, Gaze D, Panske a, et al. Serum selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in vitiligo. *Br J Dermatol* 1999;141:301–3.
- 143 Boisseau-Garsaud A-M, Garsaud P, Lejoly-Boisseau H, et al. Increase in total blood antioxidant status and selenium levels in black patients with active vitiligo. *Int J Dermatol* 2002;41:640–2.
- 144 Schallreuter KU, Pittelkow MR, Wood JM. EF-hands calcium binding regulates the thioredoxin reductase/thioredoxin electron transfer in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;162:1311–6.
- 145 Yada ve ark. Effects of endothelins on signal transduction and proliferation in human melanocytes. *J Biol Chem* 1991;266:18352–7.
- 146 Imokawa G, Yada Y, Miyagishi M. Endothelins secreted from human keratinocytes are intrinsic mitogens for human melanocytes. *J Biol Chem* 1992;267:24675–80.
- 147 Dammak ve ark. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation at the tissue level in patients with stable and active vitiligo. *Int J Dermatol* 2009;48:476–80.
- 148 Sravani ve ark. Determination of oxidative stress in vitiligo by measuring superoxide dismutase and catalase levels in vitiliginous and non-vitiliginous skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;75:268–71.
- 149 Dell’Anna ML, Maresca V, Briganti S, et al. Mitochondrial impairment in peripheral blood mononuclear cells during the active phase of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001;117:908–13.
- 150 Ines ve ark. A comparative study of oxidant-antioxidant status in stable and active vitiligo patients. *Arch Dermatol Res* 2006;298:147–52.
- 151 Arıcan Ö, Kurutaş EB. Oxidative stress in the blood of patients with active localized vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2008;17:12–6.
- 152 Maresca V, Roccella M, Roccella F, et al. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1997;109:310–3.
- 153 Passi S, Grandinetti M, Maggio F, et al. Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res* 1998;11:81–5.

- 154 Medrano EE, Nordlund JJ. Successful culture of adult human melanocytes obtained from normal and vitiligo donors. *J Invest Dermatol* 1990;95:441–5.
- 155 Bowers RR, Lujan J, Biboso A, et al. Premature avian melanocyte death due to low antioxidant levels of protection: fowl model for vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994;7:409–18.
- 156 Miriam ve ark. Chemical leukoderma: Fact or fancy. *American Journal of Contact Dermatitis* 1995;6:122–6.
- 157 Yang F, Boissy RE. Effects of 4-tertiary butylphenol on the tyrosinase activity in human melanocytes. *Pigment Cell Res* 1999;12:237–45.
- 158 Thörneby-Andersson K, Sterner O, Hansson C. Tyrosinase-mediated formation of a reactive quinone from the depigmenting agents, 4-tert-butylphenol and 4-tert-butylcatechol. *Pigment Cell Res* 2000;13:33–8.
- 159 Jimbow K, Chen H, Park JS, et al. Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Br J Dermatol* 2001;144:55–65.
- 160 Kroboth ve ark. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* 1999;39:327–48.
- 161 Montanini V, Simoni M, Chiossi G, et al. Age-related changes in plasma dehydroepiandrosterone sulphate, cortisol, testosterone and free testosterone circadian rhythms in adult men. *Horm Res* 1988;29:1–6.
- 162 Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1642–53.
- 163 Baulieu EE, Robel P. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate as neuroactive neurosteroids. *J Endocrinol* 1996;150 Suppl:S221–39.
- 164 Orentreich N, Brind JL, Vogelmann JH, et al. Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1002–4.
- 165 Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol* 2009;30:65–91.

- 166 Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2243–8.
- 167 Acacio ve ark. Pharmacokinetics of dehydroepiandrosterone and its metabolites after long-term daily oral administration to healthy young men. *Fertil Steril* 2004;81:595–604.
- 168 Hee Poh ve ark. Toxicological and antioxidant effects of short-term dehydroepiandrosterone injection in young rats fed diets deficient or adequate in vitamin E. *Food and chemical toxicology* 1999;37:503–8.
- 169 Tamagno ve ark. Dehydroepiandrosterone reduces expression and activity of BACE in NT2 neurons exposed to oxidative stress. *Neurobiology of Disease* 2003;14:291–301.
- 170 Camporez ve ark. Dehydroepiandrosterone protects against oxidative stress-induced endothelial dysfunction in ovariectomized rats. *J Physiol* 2011;589:2585–96.
- 171 Shen ve ark. Reduction in DNA damage in brain and peripheral blood lymphocytes of elderly dogs after treatment with dehydroepiandrosterone (DHEA). *Mutat Res* 2001;480-481:153–62.
- 172 Aragno ve ark. Oxidative stress and kidney dysfunction due to ischemia/reperfusion in rat: attenuation by dehydroepiandrosterone. *Kidney Int* 2003;64:836–43.
- 173 Pelissier ve ark. Antioxidant effects of dehydroepiandrosterone and 7 α -hydroxy-dehydroepiandrosterone in the rat colon, intestine and liver. *Steroids* 2004;69:137–44.
- 174 Aksoy ve ark. The effect of dehydroepiandrosterone on renal ischemia-reperfusion-induced oxidative stress in rabbits. *Urol Res* 2004;32:93–6.
- 175 Çelebi ve ark. Dehydroepiandrosterone prevents oxidative injury in obstructive jaundice in rats. *J Int Med Res* 2004;32:400–5.
- 176 Aragno ve ark. Cardiac impairment in rabbits fed a high-fat diet is counteracted by dehydroepiandrosterone supplementation. *Life Sci* 2009;85:77–84.

- 177 Jia C, Chen X, Li X, et al. The effect of DHEA treatment on the oxidative stress and myocardial fibrosis induced by Keshan disease pathogenic factors. *J Trace Elem Med Biol* 2011;25:154–9.
- 178 Leskiewicz ve ark. Effects of neurosteroids on hydrogen peroxide- and staurosporine-induced damage of human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J Neurosci Res* 2008;86:1361–70.
- 179 Bucolo ve ark. Neuroactive steroids protect retinal pigment epithelium against oxidative stress. *Neuroreport* 2005;16:1203–7.
- 180 Chakraborti A, Gulati K, Banerjee BD, et al. Possible involvement of free radicals in the differential neurobehavioral responses to stress in male and female rats. *Behav Brain Res* 2007;179:321–5.
- 181 Chakraborti A, Gulati K, Ray A. Age related differences in stress-induced neurobehavioral responses in rats: modulation by antioxidants and nitregeric agents. *Behav Brain Res* 2008;194:86–91.
- 182 Chakraborti A, Gulati K, Ray A. Involvement of nitric oxide in the protective effects of dehydroepiandrosterone sulphate on stress induced neurobehavioral suppression and brain oxidative injury in rats. *Eur J Pharmacol* 2011;652:55–9.
- 183 Charmandari ve ark. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005;67:259–84.
- 184 Folkman S, Lazarus RS. An analysis of coping in a middle-aged community sample. *J Health Soc Behav* 1980;21:219–39.
- 185 Reich ve ark. Stress and the skin. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia (abstract)* 2010;145:213–9.
- 186 Manolache ve ark. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:921–8.
- 187 Papadopoulos L, Bor R, Legg C, et al. Impact of life events on the onset of vitiligo in adults: preliminary evidence for a psychological dimension in aetiology. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:243–8.
- 188 Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, et al. Stressful life events, social support, attachment security and alexithymia in vitiligo. A case-control study. *Psychother Psychosom*;72:150–8.

- 189 Ginsburg IH. The psychosocial impact of skin disease. An overview. *Dermatol Clin* 1996;14:473–84.
- 190 Papadopoulos L, Bor R, Legg C. Coping with the disfiguring effects of vitiligo: a preliminary investigation into the effects of cognitive-behavioural therapy. *Br J Med Psychol* 1999;72 (Pt 3):385–96.
- 191 Basavaraj ve ark. Relevance of psychiatry in dermatology: Present concepts. *Indian J Psychiatry* 2010;52:270–5.
- 192 Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2008;7:209–13.
- 193 Izawa ve ark. Effects of prolonged stress on salivary cortisol and dehydroepiandrosterone: A study of a two-week teaching practice. *Psychoneuroendocrinology* Published Online First: 31 October 2011.
- 194 Hamer M, Steptoe A. Cortisol responses to mental stress and incident hypertension in healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E29–34.
- 195 Ockenfels MC, Porter L, Smyth J, et al. Effect of chronic stress associated with unemployment on salivary cortisol: overall cortisol levels, diurnal rhythm, and acute stress reactivity. *Psychosom Med*;57:460–7.
- 196 Powell LH, Lovallo WR, Matthews KA, et al. Physiologic markers of chronic stress in premenopausal, middle-aged women. *Psychosom Med*;64:502–9.
- 197 Murphy L, Denis R, Ward CP, et al. Academic stress differentially influences perceived stress, salivary cortisol, and immunoglobulin-A in undergraduate students. *Stress* 2010;13:365–70.
- 198 Katsuura S, Kamezaki Y, Tominaga K, et al. High-throughput screening of brief naturalistic stress-responsive cytokines in university students taking examinations. *Int J Psychophysiol* 2010;77:135–40.
- 199 Izawa S, Sugaya N, Ogawa N, et al. Episodic stress associated with writing a graduation thesis and free cortisol secretion after awakening. *Int J Psychophysiol* 2007;64:141–5.
- 200 Weekes NY, Lewis RS, Goto SG, et al. The effect of an environmental stressor on gender differences on the awakening cortisol response. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:766–72.

- 201 Weik U, Deinzer R. Alterations of postawakening cortisol parameters during a prolonged stress period: Results of a prospective controlled study. *Horm Behav* 2010;58:405–9.
- 202 Kirschbaum C, Prussner J. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosomatic* 1995;57:468–74.
- 203 Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 2004;130:601–30.
- 204 Morgan C a, Rasmusson A, Pietrzak RH, et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate, cortisol, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to underwater navigation stress. *Biol Psychiatry* 2009;66:334–40.
- 205 Majewska MD, Demirgören S, Spivak CE, et al. The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABAA receptor. *Brain Res* 1990;526:143–6.
- 206 Compagnone NA, Mellon SH. Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Front Neuroendocrinol* 2000;21:1–56.
- 207 Melchior CL, Ritzmann RF. Dehydroepiandrosterone is an anxiolytic in mice on the plus maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;47:437–41.
- 208 Robel P, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA) is a neuroactive neurosteroid. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774:82–110.
- 209 Kimonides VG, Khatibi NH, Svendsen CN, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:1852–7.
- 210 Kimonides VG, Spillantini MG, Sofroniew MV, et al. Dehydroepiandrosterone antagonizes the neurotoxic effects of corticosterone and translocation of stress-activated protein kinase 3 in hippocampal primary cultures. *Neuroscience* 1999;89:429–36.
- 211 Morgan C a, Southwick S, Hazlett G, et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation,

- and objective performance in humans exposed to acute stress. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:819–25.
- 212 Young AH, Gallagher P, Porter RJ. Elevation of the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio in drug-free depressed patients. *Am J Psychiatry* 2002;159:1237–9.
- 213 Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A. Psychoendocrine antecedents of persistent first-episode major depression in adolescents: a community-based longitudinal enquiry. *Psychol Med* 2003;33:601–10.
- 214 Izawa ve ark. Salivary dehydroepiandrosterone secretion in response to acute psychosocial stress and its correlations with biological and psychological changes. *Biol Psychol* 2008;79:294–8.
- 215 Davis SR, Shah SM, McKenzie DP, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate levels are associated with more favorable cognitive function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:801–8.
- 216 Khanfer R, Lord JM, Phillips AC. Neutrophil function and cortisol:DHEAS ratio in bereaved older adults. *Brain Behav Immun* 2011;25:1182–6.
- 217 Yan Hu, Arturo Cardounel, Erdal GURSOY PA and MK. Anti-stress Effects of Dehydroepiandrosterone. *Biochemical Pharmacology* 2000;59:753–62.
- 218 Eser D, Schüle C, Romeo E, et al. Neuropsychopharmacological properties of neuroactive steroids in depression and anxiety disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;186:373–87.
- 219 Njoo MD, Das PK, Bos JD, et al. Association of the Köbner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol* 1999;135:407–13.
- 220 Karlı N. Vitiligolu hastalarda dar band UVB tedavisinin oksidatif stres üzerine etkisi. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD Uzmanlık Tezi*. 2010.
- 221 Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24:385–96.
- 222 Erci B. Reliability and Validity of the Turkish Version of Perceived Stress Scale. *Atatürk Üniv Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2006;9:58 - 63.

- 223 Beck AT ve ark. An Inventory for Measuring Depression. Archives of General Psychiatry 1961;4:561–71.
- 224 Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliği üzerine bir alışma. Türk Psikoloji Dergisi 1988;6:118 - 126.
- 225 Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerliği ve güvenilirliği. Psikoloji Dergisi 1989;6:3 - 13.
- 226 Spielberger, C. D., Gorsuch, R.L. and LR. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press
- 227 Öner N LA. Süreksiz Durumluk/Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları 1985.
- 228 Koryürek M. Iraklı Sivillerde Savaş Travmasına Bağlı Ruhsal Sorunların Yordayıcıları. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiatri ABD Uzmanlık Tezi. 2011.
- 229 Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. J Pers Soc Psychol 1989;56:267–83.
- 230 Özbay Y. Özbay, Y. (1993). An investigation of the relationship between adaptational coping process and self-perceived negative feelings on international students. Unpublished Doctoral Thesis. TTU, Lubbock, Texas, USA. 1993.
- 231 Jeckel CMM, Lopes RP, Berleze MC, et al. Neuroendocrine and immunological correlates of chronic stress in “strictly healthy” populations. Neuroimmunomodulation 2010;17:9–18.
- 232 Wessa M, Rohleder N, Kirschbaum C, et al. Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. Psychoneuroendocrinology 2006;31:209–15.
- 233 Jezova D, Makatsori A, Duncko R, et al. High trait anxiety in healthy subjects is associated with low neuroendocrine activity during psychosocial stress. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:1331–6.
- 234 Shah B, Ashok L, Sujatha GP. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. Indian J Dent Res;20:288–92.

- 235 Girardi C, Luz C, Cherubini K, et al. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 2011;56:864–8.
- 236 Labbate LA, Fava M, Oleshansky M, et al. Physical fitness and perceived stress. Relationships with coronary artery disease risk factors. *Psychosomatics*;36:555–60.
- 237 Wessely SC, Lewis GH. The classification of psychiatric morbidity in attenders at a dermatology clinic. *Br J Psychiatry* 1989;155:686–91.
- 238 Picardi a, Abeni D, Melchi CF, et al. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol* 2000;143:983–91.
- 239 Porter JR, Beuf AH. Racial variation in reaction to physical stigma: a study of degree of disturbance by vitiligo among black and white patients. *J Health Soc Behav* 1991;32:192–204.
- 240 Şenol A. Vitiligo hastalarına yönelik yaşam kalite ölçeği geliştirme çalışması. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD Uzmanlık Tezi. 2009.
- 241 Kim DY, Lee JW, Whang SH, et al. Quality of life for Korean patients with vitiligo: Skindex-29 and its correlation with clinical profiles. *J Dermatol* 2009;36:317–22.
- 242 Arıcan Ö, Koç K EL. Clinical characteristics in 113 Turkish vitiligo patients. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2008;17:129–32.
- 243 Prčić S, Durović D, Duran V, et al. [Some psychological characteristics of children and adolescents with vitiligo--our results]. *Med Pregl*;59:265–9.
- 244 Dobson KS. An analysis of anxiety and depression scales. *J Pers Assess* 1985;49:522–7.
- 245 Segal DL, Coolidge FL, Cahill BS, et al. Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory II (BDI-II) Among Community-Dwelling Older Adults. *Behavior Modification* 2008;32:3–20.
- 246 Kocabaş E. Alopesi areata ve vitiligoda aleksitimi. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD Tezi. 2011.
- 247 Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:163–71.

- 248 Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, et al. Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann Clin Biochem* 1983;20 (Pt 6):329–35.
- 249 Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, et al. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiol Behav* 2007;90:43–53.

EKLER

EK-1

Vitiligo hastası/Kontrol hastası formu

Tarih:

İsim/Soyisim:

Dosya No:

Yaş:

Cinsiyet: Erkek () Kadın ()

Eğitim düzeyi:

Bilinen diğer hastalıklar:

Kullandığı sistemik tedaviler:

HASTALAR İÇİN:

Hastalığın (Vitiligo) başladığı yaş:

Hastalığın süresi:

Son 6 aydır lezyonlardaki değişiklik: İlerleme () Gerileme () Aynı ()

Hastalık klinik tipi: Fokal () Generalize () Segmental ()

Aile hikayesi:

Vitiligo için bugüne kadar kullandığı tüm tedaviler ve yanıt:

Dermatolojik Muayene:

Tutulum Vücut Yüzey Alanı:

EK 2

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Algılanan Stres Ölçeği – 10

Aşağıdaki sorular **son bir ay içindeki** düşünceleriniz ve duygularınızla ilgilidir. Her bir soruda sizden bu düşünceyi ya da duyguyu ne sıklıkta yaşadığınızı belirtmeniz istenmektedir.

Son 1 ay içerisinde, hangi sıklıkta:		Hiç	Hiçe Yakın	Bazen	Sıkça	Çok Sık
1 .	Beklenmedik şekilde gerçekleşen olaylardan dolayı üzüldünüz?	0	1	2	3	4
2 .	Yaşamınızdaki önemli şeyleri kontrol edemediğinizi hissettiniz?	0	1	2	3	4
3 .	Gergin ve stresli hissettiniz?	0	1	2	3	4
4 .	Kişisel sorunlarınızla baş etme yeteneğinizden emin oldunuz?	0	1	2	3	4
5 .	İşlerin istediğiniz gibi gittiğini hissettiniz?	0	1	2	3	4
6 .	Yapmak zorunda olduğunuz her şeyin üstesinden gelemeyeceğinizi düşündünüz?	0	1	2	3	4
7 .	Yaşamınızdaki rahatsız edici olayları kontrol edebildiniz?	0	1	2	3	4
8 .	Yaşamınızdaki olaylara hakim olduğunuzu hissettiniz?	0	1	2	3	4
9 .	Kontrolünüz dışında gerçekleşen şeylerden dolayı öfkelenediniz?	0	1	2	3	4
10 .	Güçlüklerin, üstesinden gelemeyeceğiniz kadar çoğaldığını hissettiniz?	0	1	2	3	4

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

DURUMLULUK VE SÜREKLİ KAYGI ÖLÇEĞİ

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da **o anda nasıl hissettiğinizi**, ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin.

		Hayır	Az	Orta	Çok
1.	Şu anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2.	Kendimi emniyette hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
3	Su anda sinirlerim gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4	Pişmanlık duygusu içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
5.	Şu anda huzur içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
6	Şu anda hiç keyfim yok	(1)	(2)	(3)	(4)
7	Başıma geleceklerden endişe ediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
8.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
9	Şu anda kaygılıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
10.	Kendimi rahat hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
11.	Kendime güvenim var	(1)	(2)	(3)	(4)
12	Şu anda asabım bozuk	(1)	(2)	(3)	(4)
13	Çok sinirliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
14	Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
15.	Kendimi rahatlamış hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
16.	Şu anda halimden memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
17	Şu anda endişeliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
18	Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
19.	Şu anda sevinçliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
20.	Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

Hastanın Soyadı, Adı:.....
Tarih:.....

DURUMLULUK VE SÜREKLİ KAYGI ÖLÇEĞİ

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da **genel olarak nasıl hissettiğinizi**, ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin.

		Hemen hemen	Bazen	Çok zaman	Hemen her
21.	Genellikle keyfim yerindedir	(1)	(2)	(3)	(4)
22.	Genellikle çabuk yorulurum	(1)	(2)	(3)	(4)
23.	Genellikle kolay ağlarım	(1)	(2)	(3)	(4)
24.	Başkaları kadar mutlu olmak isterim	(1)	(2)	(3)	(4)
25.	Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıırım	(1)	(2)	(3)	(4)
26.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
27.	Genellikle sakin, kendine hakim ve soğukkanlıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
28.	Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
29.	Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
30.	Genellikle mutluyum	(1)	(2)	(3)	(4)
31.	Her şeyi ciddiye alırım ve endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
32.	Genellikle kendime güvenim yoktur	(1)	(2)	(3)	(4)
33.	Genellikle kendimi emniyette hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
34.	Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım	(1)	(2)	(3)	(4)
35.	Genellikle kendimi hüzünlü hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
36.	Genellikle hayatımdan memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
37.	Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder	(1)	(2)	(3)	(4)
38.	Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutmam	(1)	(2)	(3)	(4)
39.	Aklı başında ve kararlı bir insanım	(1)	(2)	(3)	(4)
40.	Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin ediyor	(1)	(2)	(3)	(4)

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyunuz. BU GÜN DAHİL, GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Seçmiş olduğunuz cümlenin yanındaki numarayı daire içine alınız. Eğer bir grupta durumunuzu tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz. Seçiminizi yapmadan önce herbir gruptaki cümlelerin hepsini dikkatle okuyunuz.

1. 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
2. 0 Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim
1 Gelecek hakkında karamsarım
2 Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok
3 Geleceğim hakkında karamsarım ve artık hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor
3. 0 Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum
1 Çevremdeki pek çok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum
2 Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum
3 Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum
4. 0 Bir çok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum
1 Her şeyden eskisi kadar hoşlanmıyorum
2 Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor
3 Her şeyden sıkılıyorum
5. 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
6. 0 Kendimden memnunum
1 Kendi halimden pek memnun değilim
2 Kendime çok kızıyorum
3 Kendimden nefret ediyorum
7. 0 Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum
1 Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendimi eleştiririm
2 Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum
3 Her aksaklık karşısında kendimi kabahatli bulurum

8. 0 Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok
1 Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor fakat yapmıyorum
2 Kendimi öldürmek isterdim
3 Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm
9. 0 Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor
1 Zaman zaman içimden ağlamak geliyor
2 Çoğu zaman ağlıyorum
3 Eskiden ağlayabilirdim, şimdi istesem de ağlayamıyorum
10. 0 Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim
1 Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum
2 Şimdi hep sinirliyim
3 Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor
11. 0 Başkalarıyla görüşmek, konuşmak isteğimi hiç kaybetmedim
1 Başkalarıyla eskisine göre daha az konuşmak, görüşmek istiyorum
2 Başkalarıyla konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim
3 Hiç kimseyle görüşüp konuşmak istemiyorum
12. 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
13. 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
14. 0 Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum
1 Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermek gerekiyor
2 Herhangi bir şeyi yapabilmek için çok zorlamam gerekiyor
3 Hiçbir şey yapamıyorum
15. 0 Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum
1 Eskiden olduğu kadar iyi uyuyamıyorum
2 Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum
3 Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve bir daha uyuyamıyorum
16. 0 Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum
1 Eskisinden daha çabuk yoruluyorum
2 Yaptığım her şey beni yoruyor
3 Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum

17. 0 İştahım her zamanki gibi
1 İştahım eskisi kadar iyi değil
2 İştahım çok azaldı
3 Artık hiç iştahım yok
18. 0 Son zamanlarda kilo vermedim
1 İki kilodan fazla kilo verdim
2 Dört kilodan fazla kilo verdim
3 Altı kilodan fazla kilo verdim
19. 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 endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum
20. 0 Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim
1 Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim
2 Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim
3 Cinsel konulara olan ilgimi şimdi tamamen kaybettim
21. 0 Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor
1 Cezalandırılabilceğimi seziyorum
2 Cezalandırılmayı bekliyorum
3 Cezalandırıldığımı hissediyorum

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

DİSMORFOFOBİ ANKETİ

		Hayır	Bazen	Çoğu zaman	Hemen her zaman
1.	Cildinizdeki lezyonlar nasıl görüldüğünüzle ilgili olarak sizde fazlaca endişe yaratıyor mu?	(1)	(2)	(3)	(4)
2.	Nasıl görüldüğünüzle ilgili düşünce zihninizi çok meşgul ediyor mu? (veya aklınızdan atmak zor oluyor mu?)	(1)	(2)	(3)	(4)
3.	Nasıl görüldüğünüzle ilgili düşünce cinsel yaşamınızı engelliyor mu? (Cinsel yaşamınız yoksa boş bırakabilirsiniz)	(1)	(2)	(3)	(4)
4.	Nasıl görüldüğünüzle ilgili düşünce okul, iş veya sosyal yaşamınızı engelliyor mu?	(1)	(2)	(3)	(4)
5.	Başkalarına nasıl görüldüğünüzle ilgili sorular sorar mısınız?	(1)	(2)	(3)	(4)
		Hiç	Biraz	Fazla	Çok fazla
6.	Lezyonlarınızı aynadan veya direkt bakarak ne sıklıkta inceliyorsunuz?	(1)	(2)	(3)	(4)
7.	Lezyonlarınız nedeniyle davranışlarınızı değiştirdiğiniz oluyor mu, veya kaçındığınız davranışlarınız oluyor mu?	(1)	(2)	(3)	(4)
8.	Lezyonlarınızı başkaları görmesin diye ne kadar dikkat ediyor ya da çaba harcıyorsunuz? (Makyaj yapmak, Şapka takmak, eldiven giymek, atkı-kaşkol takmak, gözlük takmak, evden çıkmamak vs. gibi)	(1)	(2)	(3)	(4)

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

STRESLE BAŞETME ÖLÇEĞİ

Aşağıda insanların hastalıkların yarattığı zorluk ve sıkıntılarla başetmek için uyguladıkları çeşitli yöntemler yer almaktadır. Lütfen her cümleyi dikkatle okuyunuz. Hastalığınızın yaşamınızdaki olumsuz etkileriyle başa çıkmak için aşağıdakileri ne oranda yaptığınızı cümlelerin karşısındaki uygun sütuna çarpı işareti koyarak belirtiniz. Teşekkür ederiz.

	Hiç	Biraz	Orta	Çok
1. Daha kötüsü de olabilirdi diye düşünmeye çalıştım.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
2. Hastalığımı düşünmemeye çalıştım.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
3. Duygularımı bastırmaya çalıştım.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
4. Ailem ve akrabalarım ile daha fazla ilgilenmeye başladım	Hiç	Biraz	Orta	Çok
5. Kendimi işe verdim.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
6. İnsanlardan uzaklaştım.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
7. Başkalarından moral bulmaya çalıştım.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
8. Yol gösterecek birini aradım.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
9. Dine/ibadete yöneldim.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
10. Kendimi müzik/televizyon/yemek gibi şeylere verdim	Hiç	Biraz	Orta	Çok
11. Boş durmamak için aklıma ne geldiyse yaptım	Hiç	Biraz	Orta	Çok
12. Durum hakkında bilgi almak için doktorumla konuştum.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
13. Kendimi eleştirdim.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
14. Kader/Şanssızlık diye düşündüm.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
15. Sonucunu düşünmeden riskli/tehlikeli işler yaptım.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
16. Kendimi uykuya verdim.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
17. Kendimi daha iyi hissetmek için içki/sigara veya ilaç içtim	Hiç	Biraz	Orta	Çok
18. Politik faaliyetlere (parti,dernek vs.) katıldım	Hiç	Biraz	Orta	Çok
19. Acısını başkalarından çıkardım.	Hiç	Biraz	Orta	Çok
20. Herşeyin düzeleceğine dair hayaller kurdum.	Hiç	Biraz	Orta	Çok

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

YAŞAM OLAYLARI ANKETİ

Aşağıda insanların yaşantılarında karşılaşılabilecekleri çeşitli olaylar ve durumların bir listesi bulunmaktadır. Lütfen cümleleri dikkatle okuyunuz; hastalığınızdan önce bu olayı yaşadıysanız **hastalıktan önce**, hastalıktan sonra yaşadıysanız **hastalıktan sonra**, hiç yaşamadıysanız **hayır olmadı** şeklinde işaretleyiniz. **Hastalık sırasında olan olayları değil öncesi ve sonrasında olanları sorduğumuza dikkat ediniz.** Hiçbir soruyu boş bırakmamaya çalışınız. Teşekkür ederiz.

	HAYIR OLMADI	HASTALIKTAN ÖNCE	HASTALIKTAN SONRA
1. Ağır bir rahatsızlık geçirdim/varalandım	olmadı	önce	sonra
2. Annem veya babam hastalandı veya varalandı	olmadı	önce	sonra
3.Yeni bir eve taşınmak zorunda kaldım	olmadı	önce	sonra
4. İflas ettik	olmadı	önce	sonra
5. İşyerimizi kaybettik/devrettik	olmadı	önce	sonra
6. Babam işsiz kaldı	olmadı	önce	sonra
7. Annem işsiz kaldı	olmadı	önce	sonra
8. Çok sevdiğim birini kaybettim	olmadı	önce	sonra
9. Okuldan ayrıldım/atıldım	olmadı	önce	sonra
10. Bir okula giriş sınavını kazanamadım	olmadı	önce	sonra
11. Mahkemelik oldum/hapse düştüm/Gözetimhanesine alındım	olmadı	önce	sonra
12. Annem/babam/eşim hapse düştü/Gözetimhanesine alındı	olmadı	önce	sonra
13. Eşimden/sevgilimden ayrıldım	olmadı	önce	sonra
14. Eşimle ciddi aile sorunları yaşadım	olmadı	önce	sonra
15. Yakın akrabalarla maddi sorunlar yaşadım	olmadı	önce	sonra
16. Yakın akrabalarla başka sorunlar yaşadım	olmadı	önce	sonra
17. Arkadaşlarımla sorun yaşadım	olmadı	önce	sonra

18. Bir dernekten/topluluktan atıldım	olmadı	önce	sonra
19. Beğendiğim biri tarafından reddedildim	olmadı	önce	sonra
20. Annem babam ayrıldı/boşandı	olmadı	önce	sonra
21. Askerlik yaptım (eşim/babam askere gitti)	olmadı	önce	sonra
22. Annem ya da babam evden ayrıldı	olmadı	önce	sonra
23. Ciddi iş, araba kazası geçirdim	olmadı	önce	sonra
24. Doğal felaket yaşadım (Deprem, Yangın, Sel vs.)	olmadı	önce	sonra
25. Cinsel taciz veya tecavüze uğradım	olmadı	önce	sonra
26. Evimize hırsız girdi	olmadı	önce	sonra
27. İşimde dolandırıldım/dolandırıldık	olmadı	önce	sonra
28. (Borsada/kumarda vb.) ödeyemeyeceğim kadar büyük miktarda para kaybettim	olmadı	önce	sonra
29. Evimize-işyerimize haciz geldi	olmadı	önce	sonra
30. Borçlandık	olmadı	önce	sonra