

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimin her aşamasında ve uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan, desteğini benden esirgemeyen, tezimde büyük emek harcayan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Ayşen Karaduman'a;

Asistanlığım süresince eğitimimde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Zehra Nilgün Atakan'a, Prof. Dr. Ayşen Karaduman'a, Prof. Dr. Gonca Elçin'e, Prof. Dr. Sibel Ersoy Evans'a, Prof. Dr. Sibel Doğan Günaydın'a, Doç. Dr. Duygu Gülseren'e, Doç. Dr. Neslihan Akdoğan'a ve Doç. Dr. Başak Yalıcı Armağan'a;

Tez çalışmamda laboratuvar kaynakları tedarik ve kullanımı konusunda yardımcı olan, değerli hocam Prof. Dr. İncilay Lay'a, Bio. Yasin Kıran'a;

Hem tez, hem de asistanlık süresince bana yardımlarını esirgemeyen ve her daim yanımda olan başta Hüseyin Berk Yalçın, Fathi Zaid, Beril Yel, Kamer Kaymak ve Alperen lökoğlu olmak üzere diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Stresli zamanlarımda her daim en büyük destekçim ve yanımda olduğunu hep hissettiren canım kız arkadaşım Zeynep Sarısamın'a;

Tıp Fakültesi'nin ilk gününden itibaren bana yol arkadaşlığı yapan Muad Younis'e;

Her zaman başarılarımı ve çalışkanlığını örnek aldığım değerli hocam Dr. Baker Younis;

Son olarak, eğitimimde önderlik eden, bu yolculukta uzakta olsalar dahi varlığını hissettirerek bana güç veren canım annem Eman Jarbou'ya, babam Yusuf Jarbou'ya ve kardeşlerime emek ve destekleri için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Adam Jarbou

Ağustos 2024

Bu çalışma Türk Dermatoloji Derneği tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Jarbou A., Vitiligolu Hastalarda Çözünür Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü Seviyesinin İncelenmesi ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2024. Uzmanlık Tezi. Çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) immün sistemin aktivasyonu ile ilişkili olup hem inflamatuvar hücreler hem de inflamasyon sırasında oluşan proteazların seviyesi hakkında bilgi vermektedir. suPAR seviyelerinin kalp, karaciğer, böbrek ve akciğer hastalıklarının yanı sıra tüberküloz, HIV, sıtma, sepsis, menenjit ve pnömoni gibi enfeksiyon hastalıklarında yükseldiği tespit edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, ilk kez vitiligo hastalarında suPAR düzeyini incelemenin yanı sıra, klinik, dermoskopik ve laboratuvar bulgularla olası ilişkisini ortaya koymaktır. Bu amaçla çalışmaya vitiligo tanılı 76 hasta ve 68 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun suPAR düzeylerini karşılaştırmanın yanı sıra, hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları ile suPAR düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel yöntemlerle araştırıldı. Hasta (%52,6 kadın) ve kontrol grubu (%57,4 kadın) arasında ortanca suPAR düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı [2470 (1761-11376) pg/mL vs. 2943 (1756-13592)pg/mL; $p<0,001$]. Vitiligo hastalarında serum suPAR düzeyi ile VIDA skorlaması ($r=0,264$; $p=0,021$) ve vitiligo hastalık aktivitesi belirleyen dermoskopik skorlaması (BPLeFoSK) skorlaması ($r= -0,302$; $p=0,008$) arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterildi. Dermatolojik muayene bulgularından perifoliküler depigmentasyon, keskin sınır ve pigment ağrı varlığı daha düşük suPAR düzeyleri ile ilişkili bulundu (sırası ile; $p=0,016$; $p=0,012$ ve $p=0,009$). Sonuç olarak, vitiligo hastalarında suPAR düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, hastalık aktivitesi ve stabilitesi hakkında bilgi verebilir. Perifoliküler depigmentasyon, keskin sınır ve pigment ağrı varlığı vitiligo hastalarında düşük inflamasyon şiddetinin göstergesi olabilir.

Anahtar kelimeler: vitiligo, suPAR, hastalık aktivitesi.

ABSTRACT

Jarbou A., Examination of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Level in Patients with Vitiligo and Investigation of its Relationship with Disease Activity, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Ankara, 2024. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is associated with the activation of the immune system and provides information about the level of both inflammatory cells and proteases formed during inflammation. The role of suPAR level in inflammation has been investigated in various rheumatological diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, Behçet's disease and ankylosing spondylitis. The aim of this study is to examine the suPAR level in vitiligo patients for the first time and to reveal its possible relationship with clinical and laboratory findings. For this purpose, 76 patients with vitiligo and 68 healthy controls were included. In addition to comparing the suPAR levels of the patient and control groups, the relationship between the patients' demographic, clinical and laboratory findings and suPAR levels was investigated. There was no significant difference in median suPAR level between the patient (52.6% female) and the control group (57.4% female) [2470 (1761-11376) pg/mL vs. 2943 (1756-13592)pg/mL; $p < 0,001$]. It was shown that there was a significant correlation between serum suPAR level with VIDA score ($r = 0.264$; $p = 0.021$) and BPLeFoSK score ($r = -0.302$; $p = 0.008$) in vitiligo patients. Among the dermatological examination findings, the presence of perifollicular depigmentation, sharp borders and pigment networks were found to be associated with lower suPAR levels ($p=0.016$; $p=0.012$ and $p=0.009$, respectively). As a result, although suPAR level in vitiligo patients does not differ significantly compared to healthy controls, it can provide information about disease activity and stability. The presence of perifollicular depigmentation, sharp borders and pigment networks may indicate lower inflammation severity in vitiligo patients.

Key words: vitiligo, suPAR, disease activity.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ETİK BEYAN	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Vitiligo	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Genetik	4
2.1.5. Etyopatogenez ve Etkili Mekanizmalar	7
2.1.6. Klinik ve Sınıflandırma	13
2.1.7. Eşlik Eden Deri Patolojiler	16
2.1.8. Eşlik Eden Hastalıklar	17
2.1.9. Vitiligo Dermoskopisi	19
2.1.10. Tanı ve Ayırıcı Tanılar	22
2.1.11. Vitiligoda Kullanılan Skorlamalar	23
2.1.12. Prognoz	25
2.1.13. Tedavi	25
2.2. Çözünür Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü (suPAR)	34
2.2.1. suPAR molekülünün yapısı ve düzenlenme mekanizması	34
2.2.2. suPAR'ın klinik kullanımını ve ilişkili hastalıklar	35

3. BİREYLER VE YÖNTEM	41
3.1. Çalışmanın Yeri ve Zamanı	41
3.2. Hasta Seçimi	41
3.3. Hastaların Klinik Değerlendirilmesi	42
3.4. suPAR Seviyelerinin Değerlendirilmesi	42
3.5. Vitiligo Hastalık Aktivitesi Skoru (VIDA)	42
3.6. Dijital Dermoskopik Görüntüleme Protokolü	43
3.7. Hasta Takip Form	43
3.8. Analiz	43
3.9. İstatiksel Değerlendirme	44
3.10. Etik Kurul Onayı	44
4. BULGULAR	45
4.1. Hasta Grubunun Demografik Ve Klinik Özellikleri	45
4.2. Hasta ve kontrol grubunun suPAR ve laboratuvar değerleri	50
5. TARTIŞMA	59
6. KISITLILIKLAR	68
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
8. KAYNAKLAR	70
9. EKLER	93
EK 1. Hasta Veri Toplama Formu.	93
Ek.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)/Kontrol Grubu	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek.3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu(BGOF)/Vitiligo Grubu.	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek 4. Girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurul onayı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ab	: Antikor
AML	: Akut miyeloid lösemili
ANCA	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
Ark.	: Arkadaşları
bFGF	: Temel fibroblast büyüme faktörü
BISAP	: Basic Index of Severity in Acute Pancreatitis
BPLeFoSK	: B order, p igment network, p erilesional hyperpigmentation, p erifollicular pigmentation, s atellite lesions, and m icro- K oebner phenomenon (6 adet dermoskopik paternlerden oluşan bir vitiligo hastalık aktivitesi belirleyen dermoskopik skorlama)
CAT	: Katalaz
C-KIT	: Keratinosit kökenli kök hücre faktörü
CLA	: Kutanöz lenfosit ile ilişkili reseptör antijeni
CMV	: Sitomegalovirüs
COMT	: Katekol-o-metil transferaz
CRP	: C Reaktif Protein
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit antijen-4
DI	: Doamin 1
DA	: Dopamin
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOPA	: Dihidroksifenilalanin
EBV	: Epstein Barr Virüs
ELISA	: Enzyme-linked immune-sorbent assay
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EM	: Elektron mikroskopik
ERK	: Ekstraselüller sinyal düzenleyici kinaz
FAK	: Fokal adezyon kinazı
GABA	: Gama Amino-bütirik asit
GP	: Glikoprotein
HBV	: Hepatit B virüs

HCV	: Hepatit C virüs
HHV	: İnsan herpes virüsleri
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	: İnsan lökosit antijen
hMSH6	: MutS homolog 6
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
ICAM-1	: Hücre içi adhezyon molekülü-1
IFN-γ	: İnterferon- γ
IL	: İnterlökin
IPL	: Yoğun atımlı ışık kaynakları
JAK	: Janus kinaz
MALT-1	: T hücresi tarafından tanınan melanom antijeni-1
MAPK	: Mitojenle Aktive Protein Kinaz v
MBEH	: Monobenzon etil ester
MEL	: Monokromatik excimer lazer
MELAS	: Mitokondriyal ensefalomiyopati
MHC	: Majör histokompabilite kompleksi
MITF	: Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü
M.Ö	: Milattan önce
MSH	: Melanosit uyarıcı hormon
MYG1	: MYG1 Ekzonükleaz
ODHAA	: Sodyum okso-dihidro-akridinil-asetat
PAŞİ	: Psöriazis şiddet indeksi
PGE2	: Prostaglandin E2
PRP	: Plateletten zengin plazma
PTPN22	: Protein Tirozin Fosfataz Non-Reseptör Tip 22
RNA	: Ribonükleik asit
SOX	: Sex Determining Region Y-Related HMG-box
suPAR	: Çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü
Th1	: Yardımcı T hücresi
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
Treg	: Regülatuar t hücresi
TRP	: Tirozin ilişkili protein

tPA	: Tissue (doku) plazminojen aktivatörü
uPAR	: Ürokinaz tip plazminojen aktivatör reseptörü
USG	: Ultrasonografi
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
VASI	: Vitiligo alan şiddet indeksi
VCAM 1	: Vasküler hücre yapışma molekülü 1
VETF	: Avrupa Vitiligo grubu skorlaması
VİDA	: Vitiligo hastalık aktivite skoru
VİT1	: Vakuolar demir taşıyıcısı 1

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Sitotoksik T lenfositlerinin melanositleri hasarlanması. Depigmente vitiligo yamanın oluşum mekanizması.	8
Şekil 2.2. suPAR molekülü yapısı (Yazar tarafından türkçeleştirilmiştir.)	34
Şekil 4.1. Vitiligo hastalarının deri fototileri dağılımı (n=76).	45
Şekil 4.2. Vitiligo tipleri (n=76).	47
Şekil 4.3. Vitiligo gelişiminde rolü olduğu düşünülen tetikleyici olaylar (n=76).	47
Şekil 4.4. Vitiligo hastalarının kullandığı ilaçlar (n=61).	48
Şekil 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılım piramidi.	51
Şekil 4.6. Topikal kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastaların ortanca serum suPAR seviyelerinin karşılaştırılması.	52
Şekil 4.7. VIDA puanı ile serum suPAR düzeyi arasında korelasyon analizi.	54
Şekil 4.8. BPLeFoSK puanı ile serum suPAR düzeyi arasında korelasyon analizi.	54
Şekil 4.9. Dermatolojik muayenede perifoliküler depigmentasyonu olan ve olmayan vitiligo hastalarının ortanca serum suPAR düzeylerinin karşılaştırılması.	55
Şekil 4.10. Dermatolojik muayenede keskin sınır olan ve olmayan vitiligo hastalarının ortanca serum suPAR düzeylerinin karşılaştırılması.	56
Şekil 4.11. Dermaskopik muayenede pigment ağı olan ve olmayan vitiligo hastalarının ortanca serum suPAR düzeylerinin karşılaştırılması.	56

TABLolar

Tablo		Sayfa
Tablo 2.1.	Vitiligo ile ilişkili genetik mutasyonlar.	6
Tablo 2.2.	BPLeFoSK kriterleri.	21
Tablo 2.3.	Vitiligo ayırıcı tanısı.	23
Tablo 2.4.	Vitiligo tedavisinde kullanılan yöntemler.	33
Tablo 4.1.	Vitiligo hastalarının demografik ve temel klinik özellikleri.	46
Tablo 4.2.	Vitiligo hastalığına ait klinik özellikler.	48
Tablo 4.3.	Dermatolojik ve dermaskopik muayene bulguları.	49
Tablo 4.4.	Hastaların laboratuvar bulguları.	50
Tablo 4.5.	Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet ve suPAR değeri açısından karşılaştırılması.	51
Tablo 4.6.	Vitiligo hastalarının demografik ve klinik özelliklerine göre ortalama suPAR değerlerinin karşılaştırılması.	53
Tablo 4.7.	Vitiligo hastalarında demografik ve klinik özelliklerle suPAR değeri arasında korelasyon analizi.	55
Tablo 4.8.	Vitiligo hastalarının dermatolojik muayene bulguları varlığına göre ortalama suPAR değerlerinin karşılaştırılması.	57
Tablo 4.9.	Vitiligo hastalarında laboratuvar bulgularla suPAR değeri arasında korelasyon analizi.	58

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vitiligo, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, değişik sayıda ve büyüklükte, keskin sınırlı, süt beyazı renkte yamaların görüldüğü ve nedeni tam olarak bilinmeyen kronik bir deri hastalığıdır. Hastalık melanositlerin yıkımı ile karakterize olup, toplumda sık görülür. Vitiligo edinsel bir hastalıktır ancak nadiren konjenital de olabilir (1-5). Hastalığın asemptomatik olmasına, mortalite ve fiziksel morbiditeye etkisi olmamasına rağmen kişinin fiziksel görünümünde bozukluğa neden olduğundan sosyal ilişkilerde bozukluklara ve kişilerin psikolojik olarak kötü yönde etkilenmelerine neden olur. Vitiligoda melanositler bilinmeyen bir mekanizma ile tahrip olmaktadır. Tipik bir vitiligo makülünde melanositler saptanamaz. Melanosit kaybının nedeni ile ilgili çok çalışma yapılmakla beraber mekanizma konusunda halen kesin fikir birliği yoktur. Vitiligonun etyopatogenezini açıklamaya yönelik farklı hipotezler öne sürülmüştür. Bunlar arasında en çok üzerinde durulanlar kendini yok etme (biyokimyasal) hipotezi, nöral hipotez ve otoimmün hipotezdir. Vitiligo tanımlı hastalarda depigmente maküller ve yamalarda hiç melanosit bulunmadığından, düşünülen tüm patogenetik teoriler melanositlerin hasarlanmasına odaklanmıştır (6,7).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda vitiligonun depigmentasyon sürecinde sitokinlerin önemli rol oynadığına dair kanıtlar elde edilmiştir. Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), endotelinler ve temel fibroblast büyüme faktörü (b-FGF) melanositler için mitojen görevi görürken, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin (IL)-1 α , IL-6, transforming büyüme faktörü-beta (TGF- β) melanosit gelişiminin önemli inhibitörleridir. Ayrıca, IL-1 α ve TNF- α inflamasyon sitokinleri vitiligoda ve birçok inflamatuvar ve immünolojik hastalıkta üretilmektedir (8,9).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda artmış çözümler ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) seviyeleri immün ve inflamatuvar olaylarda aktivasyon belirteci olarak tarif edilmiştir. suPAR klinik, tanısal, prognostik amaçlı farklı hastalıklarda çalışılmış olup, glikozil-fosfatidilinositol bağlı membran proteini olan ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörünün (uPAR) çözümler formudur (10). Membrana bağlı form olarak uPAR, aktive edilmiş T-lenfositler, monositler, endotel hücreleri, keratinositler, makrofajlar, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve

megakaryositler dahil olmak üzere birçok hücrede yer alır. Membrana bağlı uPAR'ın salınması sonucu ortaya çıkan suPAR, immün sistemin aktivasyon derecesine bağlı olarak plazma, idrar, kan, serum ve beyin omurilik sıvısında farklı konsantrasyonlarda bulunur (11).

suPAR plazma örneklerinde uzun süre biyokimyasal olarak stabil kalması, c-reaktif protein'in (CRP) aksine açlık ve tokluktan etkilenmemesi ve gün içerisinde fazla değişmemesi gibi özellikleri nedeniyle ideal bir belirteçtir. Daha önce yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, SuPAR'ın özellikle organ hasarının başladığı dönemlerde erken uyarı veren bir belirteç olarak kullanılabileceği, tanısal özelliklerinden ziyade prognostik özelliklerinin daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır (10,11).

Bu çalışmada ayrıntılı öykü, dermatolojik ve dermoskopik muayene sonucu vitiligo tanısı kesinleştirilen 76 hastanın yaşları, cinsiyetleri, hastalığın klinik tipleri, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, aile öyküsü, hastalığın aktif ya da stabil oluşu, deri foto tipi, vitiligo için kullanılan ilaçları, hastalık yaygınlığı, vitiligo hastalık aktivite skoru (VİDA), Köbner fenomeni ve poliozis varlığı değerlendirilmiştir. Ayrıca Vitiligolu hastaları ile 68 sağlıklı bireylerin serum suPAR seviyeleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular ışığında; toplumda çok sık görülen kronik bir hastalık olan vitiligo hastalarında klinik ve laboratuvar bilgileri stabil inflamasyon belirteci olan suPAR seviyeleri ile karşılaştırılarak hastalığın patogenezinde katkıda bulunulması, hastalığın aktivitesi ile ilişkisi ve tedavi yöntemlerine yeni bir bakış açısı kazandırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitiligo

2.1.1. Tanım

Vitiligo, deri ve müköz membranlarda depigmente makül ve yamalarla karakterize, klinik seyri değişken, multifaktöriyel, kronik seyirli bir hastalıktır. Hastalık deride melanosit olarak adlandırılan pigment hücrelerinin kaybı sonucu ortaya çıkan edinsel bir bozukluktur. Nadiren doğuştan da olabilir. Genellikle vücudun herhangi bir yerinde simetrik bir şekilde yerleşen, farklı şekil ve boyutlarda, sınırları belirgin yamalar olarak ortaya çıkar. Tutulan deride henüz tanımlanmamış bazı mekanizmalarla fonksiyonel melanositler ortadan kaybolur (1,2).

2.1.2. Tarihçe

Vitiligo tarihçesi binlerce yıl öncesine dayanmaktadır ve birçok eski tıbbi metin ve yazılı kaynaklarda bu hastalıktan bahsedilmiştir. Ebers Papirüsü gibi eski tıbbi metinlerde vitiligoya benzer belirtiler tarif edilmiştir. Aynı döneme ait hindistan kaynaklarında ayurveda tıbbında "Switra" veya "Shwitra" olarak adlandırılan vitiligo, tedavi yöntemleriyle detaylandırılmıştır. Ayrıca, Hipokrat ve Galen gibi antik Yunan ve Roma hekimleri de vitiligo benzeri cilt hastalıklarını tanımlamışlardır. Orta Çağ'da, İslam tıbbi alanında İbn-i Sina gibi ünlü İslam alimleri, vitiligo ve benzeri cilt hastalıklarını tanımlamış ve tedavi yöntemleri geliştirmişlerdir. 18. ve 19. yüzyıllarda vitiligo Avrupa'da daha fazla tanımlanmış ve tıp literatüründe yer almaya başlamıştır. Bu dönemde vitiligonun nedenleri ve tedavi yöntemleri üzerine çeşitli teoriler ortaya atılmıştır.

19. yüzyılın sonlarında yapılan birkaç çalışma vitiligo hastalarının travmatize derilerinde depigmentasyona eğilim olduğunu rapor etmiştir (12). Bu fenomen daha sonra Köbner tarafından psöriazis hastalığında rapor edildiği için onun adıyla anılmıştır. Geçen yüzyıl boyunca ve şimdiye kadar "vitiligo" ve "lökoderma" terimlerinin alternatif kullanımı, tıp literatüründe karmaşayı devam ettirmiştir. On dokuzuncu yüzyılın sonundan hemen sonra Pearson, lökoderma adı altında, vitiligoya

benzeyen bir hastalığı tanımlamıştır. 20. yüzyılda vitiligonun otoimmün bir hastalık olduğu ve melanositlerin bağışıklık sistemi tarafından hedef alındığı teorisi kabul görmeye başlamıştır. Modern tedavi yöntemleri geliştirilmiş ve hastalığın genetik bileşenleri araştırılmaya başlanmıştır. 21. yüzyılda ise genetik araştırmalar ve immünoloji alanındaki ilerlemeler vitiligo tedavisinde immünoterapi, fototerapi tedavisi ve deri transplantasyonu gibi yöntemler yeni umutlar vaad etmiştir (12-16).

2.1.3. Epidemiyoloji

Vitiligo dünya çapında yaygın bir deri pigmentasyon bozukluğudur ve genellikle genç erişkinlerde görülür. Dünya çapında vitiligo prevalansı %0,5 - 2 arasında değişmektedir. Ancak bu oranlar coğrafi ve etnik faktörlere göre değişiklik gösterebilir (17,18). Türkiye’de vitiligo sıklığı %0,15 - 0,32 olarak bildirilmektedir (19). Cinsiyet dağılımı eşit olmakla birlikte, hastalığın psikososyal algılanan etkisinin daha büyük olması nedeniyle kadınlar daha sık doktora başvurumaktadırlar. Hastalığın genellikle 10 - 30 yaşlar arasında başlaması tipiktir. Konjenital vitiligo ise çok nadiren görülür (20,21).

Segmental vitiligo (SV), non-segmental vitiligo (NSV) ile karşılaştırıldığında, SV'nin daha genç yaşlarda başladığı ve NSV'ye göre daha nadir olduğu belirtilmektedir (22). Vitiligo güneşe maruz kalan alanlarda ve daha koyu tenli bireylerde daha sık görülür. Hastaların genellikle tip IV deri pigmentasyon derecesine sahip olduğu gösterilmiştir (23). Vitiligo hastalarının yaklaşık %20'sinde birinci derece akrabalarından en az birinde vitiligo bulunmaktadır. Birinci derece akrabalarında vitiligo olan kişilerde, vitiligo gelişme riski 7-10 kat artmıştır (24). Vitiligolu bireylerde aile öyküsü sıkça gözlenir, bu da genetik yatkınlığın rolünü vurgular (20).

2.1.4. Genetik

Epidemiyolojik çalışmalar vitiligo gelişiminde genetik faktörlerin önemini ortaya koymaktadır (21). Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de yapılan araştırmalarda vitiligo hastalarının birinci derece akrabalarının %7'sinde vitiligo olduğu bulunmuştur (25). Çalışmalarda immün disregülasyon, melanogenez ve apoptozla ilişkili yaklaşık 50 farklı genetik mutasyon tanımlanmıştır. Vitiligonun

kalıtımı basit mendelyan genetiği ile açıklanamamaktadır (26). İnsan lökosit antijenleri (HLA) ve vitiligo arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar çeşitli bulgular ortaya koymuştur. HLA DR4 ile vitiligo arasında anlamlı bir ilişki, HLA DR3 ile arasında ise negatif bir ilişki gösterilmiştir. Bildirilen diğer antijenler ise DW7, DR7, DR1, B13, A2, B21, CW6 dır. HLA lokusunun majör histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf 2 bölgesinde bulunan 8 gen polimorfizmi tip 1 diabetes mellitus ve jüvenil romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (27,28). Belirli HLA haplotipleri aile öyküsü, hastalığın yaygınlığı, başlangıç yaşı ve coğrafya ile güçlü bir ilişki göstermektedir (29,30).

Günümüze kadar vitiligo için pek çok gen mutasyonu öne sürülmüştür (33), (Tablo 1). Vitiligonun ilk geniş genom zinciri çalışmasında, kromozom 17p13'de yer alan NALP1 geni vitiligo ile ilişkili otoimmün hastalıklarla bağlantılı bulunmuştur (31,32). Vitiligo patogenezinde suçlanan diğer bir gen olan XBP1P1 mutasyonunda melanin sentezi sırasında aşırı miktarda üretilen proteinin stres yolaklarını aktive etmesi söz konusudur. Vitiligo farklı etnik toplumlarda önemli ölçüde genetik heterojenite sergilemektedir (34-35).

Tablo 2.1. Vitiligo ile ilişkili genetik mutasyonlar.

Gen	Açıklama
PTPN22	Protein tirozin fosfatazı, reseptör tipi 22
IFIH1	Helikaz C alanı ile indüklenen interferon 1
CTLA4	Sitotoksik T lenfositlerle ilişkili protein 4
CD80	CD80 molekülü
LPP	Lipomada tercih edilen translasyon partneri içeren LIM alanı
CLNK	Sitokin bağımlı hematopoietik hücre bağlayıcı
TSLP	Timik stromal lenfopoetin
BACH2	BTB alanı ve CNC homolog 2
HLA	Major histocompatibility complex sınıfları I-III
BTNL2	Butyrophilin benzeri 2
CCR6	Kemokin (C-C motif) reseptörü 6
SMOC2	SPARC ilişkili modüler kalsiyum bağlayıcı 2
SLA	Src benzeri adaptör
IL2RA	Interlökin 2 reseptörü α
CD44	CD44 molekülü
CXCR5	C-X-C motif kemokin reseptörü 5
IKZF4	IKAROS ailesi çinko parmak 4
SH2B3	SH2B adaptör protein 3
VDR	D vitamini reseptörü
NLRP1	NOD-benzeri reseptör ailesi, pirin alanı içeren 1
TNFRSF11A	TNF reseptör süper ailesi üyesi 11a (RANK)
TICAM1	Toll benzeri reseptör adaptör molekülü 1
PTPN1	Protein tirozin fosfatazı, reseptör tipi 1
UBASH3A, AIRE	Ubikuitin ilişkili ve SH3 alanı içeren A, otoimmün regülatör
XBP1	X-box bağlayıcı protein 1
C1QTNF6	C1q ve tümör nekroz faktörü ile ilgili protein 6
FASL	Fas ligandı
RERE	Arjinin-glutamik asit dipeptit (RE) tekrarları
SLC29A3	Solute carrier ailesi 29 üyesi 3
CASP7	Kaspaz 7
GZMB	Granzim B
IRF4	Interferon düzenleyici faktör 4
FGFR1OP, RNASET2	Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 onkogen ortağı, ribonükleaz T2
ZMIZ1	Çinko parmak MIZ tipi içeren 1
TYR	Tirozinaz
PMEL	Premelanozom protein
OCA2, HERC2	Okülokütanöz albinizm 2 transmembran protein, HECT ve RLD alanı içeren E3 ubikuitin protein ligazı 2
MC1R	Melanokortin-1 reseptörü
ASIP	Aguti sinyal proteini

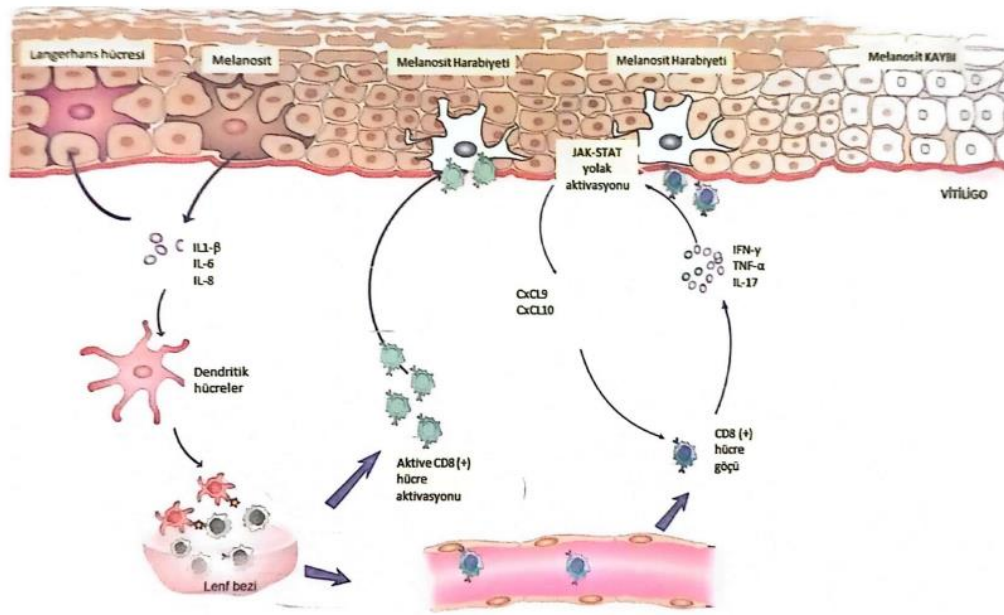
2.1.5. Etyopatogenez ve Etkili Mekanizmalar

Vitiligo kompleks bir patogeneze sahip multifaktöryel bir deri hastalığıdır. Epidermal melanositlerin kaybını açıklamaya yönelik teoriler geliştirilmekle birlikte henüz tam olarak nedeni bilinmemektedir (36).

- **Otoimmünite**

Bu teori vitiligo'nun otoimmün hastalıklar ile sıkça birlikte görülmesi ve immün sisteme ait belirteçlerin lezyonlarda bulunmasına dayanmaktadır. Patogeneizde hücrel ve humoral immünite suçlanmıştır.

İmmünohistokimyasal çalışmalar jeneralize vitiligoda lezyonun çevresinde CD3+, CD4+ ve CD8+ T hücreleri ile CD68+ lenfositlerin varlığını göstermektedir. Perilezyonel epidermisteki T hücre infiltratının çoğu CD8+ hücrelerden oluşmaktadır. Hastaların periferik dolaşımlarında melanosite spesifik diferansiyasyon antijenlerinden biri olan kutanöz lenfosit ile ilişkili reseptör antijeni (CLA) eksprese eden melan-A/MART-1, tirozinaz ve gp100'e karşı spesifik CD8+ T hücreleri gösterilmiştir. Vitiligoda fonksiyonu bilinmeyen melanosit spesifik protein (melan A) CD8+ T hücreler bulunur. Melan-A/MART 1'e karşı oluşan HLA-A2 melanosit spesifik CD8+ T lenfositlerin varlığı hastalığın aktivitesi ile direkt ilişkili bulunmuştur (37). IL-2R'nin serum seviyeleri invivo immün aktivasyonu moniterize etmek için kullanılabilir ve artmış seviyeler T hücre aracılı immün hastalıkla korelasyon gösterir. IL-2R seviyesinin kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde artmış olması, T hücrelerinin aktivasyonunun vitiligo patogenezinin bir bileşeni olabileceğini gösterir. Mononükleer hücrelerin IL-6 üretimi de vitiligo hastalarında yükselmiştir. Bu sitokin, melanositlerde ICAM-1 üretimini indükleyebilir, bu da daha sonra lökosit-melanosit etkileşimini kolaylaştırır ve pigment hücresinin immünolojik hasarlanmasına yol açar. Bu gözlemler vitiligoda deri yerleşimli T hücrelerinin melanosit ölümünde önemli rol oynadığını göstermektedir (Şekil 2.1.), (37).



Şekil 2.1. Sitotoksik T lenfositlerinin melanositleri hasarlanması. Depigmente vitiligo yamanın oluşum mekanizması.

Yapılan moleküler araştırmalar sonucu vitiligoda dendritik hücrelerin aktive olması sonrasında T-helper 17 lenfositlerin çoğaldığı ve düzenleyici T lenfositlerin fonksiyonlarını tam gerçekleştiremediği anlaşılmıştır. Lezyonlu deride CD8+ T lenfositlerin IFN- γ ürettikleri tespit edilmiştir. IFN- γ , JAK-STAT yolağını uyarır ve deride CXCL9 (kemokin ligand) ve CXCL10 sekresyonuna yol açar. CXCL9, melanosit spesifik CD8+ T hücrelerinin deriye göçünü uyarırken, CXCL10 bu hücrelerin epidermiste kalmalarını sağlar. Fare modelinde yapılan çalışmalarda IFN- γ , IFN- γ reseptörü, STAT1, CXCL10 ve CXCR3'ün vitiligoda hipopigmentasyon gelişimi için kritik olduğu bulunmuştur. IL-6 ve IL-8 seviyelerinin hastalarda yüksek bulunduğu ve bunun vitiligo lezyonlarına nötrofil göçüne yol açabileceği düşünülmektedir. Bu nötrofil göçü, inflamatuvar reaksiyonlara ve melanositlerin zarar görmesine neden olur ve pigment hücrelerinin immünolojik hasarlanmasına yol açar. Vitiligoda hücrel immünitinin rolüne dair tartışmalar sürmektedir (38,39,40).

Hümmoral komponentlerin disfonksiyonu vitiligonun hipo/hipertiroidizm, pernisiyöz anemi, alopesi areata, romatoid artrit, addison hastalığı veya poliglandüler yetersizlikler (hipoparatiroidizm dahil) gibi endokrinopatilerle olan ilişkisi ile desteklenmektedir. Çeşitli otoantikörlerin melanositlere karşı üretildiği bilinmektedir.

Bunların arasında gastrik antiparietal antikorlar ve antinükleer antikorlar yer alır. Bu otoantikorlar, melanositleri hedef alarak hücrel yıkıma ve depigmentasyona neden olabilirler. Vitiligo antikorları değişik melanosit antijenlerine karşı (tirozinaz, tirozinaz ilişkili protein 1 ve 2, TYRPI ve TYRP2) yönelirler. İdyopatik vitiligosu olan hastalarda, melanositlerde üretilen ve melanositlerin diferansiyasyonunu ve hayatta kalmasını düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan SOX9 ve SOX10 ekspresyonundaki değişiklikler saptanmıştır (41).

Melanosit antikor düzeyi ve insidansı ile vitiligo aktivitesi arasında bir ilişki belirlenmiştir. Aktif vitiligolu hastaların %80'inde dolaşımda anti-pigment hücre antikorları bulunurken, stabil hastalığı olanların ve kontrollerin hiçbirinde bu antikorlar tespit edilmemiştir. Vitiligolu lezyonlarda yapılan çalışmalarda keratinositlerde ve bazal membran bölgesinde IgG ve C3 birikimlerine rastlanmıştır (42). Bu birikimler melanositlerde değil, keratinositlerde gözlemlenmiştir. Antikeratinosit intraselüler antikorlarının hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Vitiligoda IgG antimelanosit antikorlarının melanositlerden HLA-DR ve ICAM-1 ekspresyonu ile IL-8 salınımını artırdığı ve bunun da ilişkili hücreleri aktive ederek melanosit toksisitesine neden olabileceğini düşündürmektedir. Hümmoral immünitenin vitiligodaki rolü vitiligolu hastalardan alınan serumun enjekte edildiği normal deri grefti yapılan farelerde melanosit yıkımının gözlenmesi ile desteklenmiştir (38,39).

Vitiligoda, bazı sitokinlerin (örneğin, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- γ) seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Bu sitokinlerin artan seviyeleri, otoimmün yanıtın aşırı aktivasyonunu ve melanositlere karşı immün yanıtı tetikleyebilir. Özellikle IL-17, T hücrelerinin etkileşimlerinde önemli bir rol oynar ve otoimmün süreçlerde inflamasyonu artırabilir (40-42).

- **Melanositlerde İntrensik Defekt**

Vitiligo'da melanositlerdeki intrinsik (içsel) bozukluklar, bu hücrelerin normal işlevlerini yerine getirme yeteneklerini etkileyen genetik veya biyokimyasal değişiklikleri ifade eder. Melanosit kültüründe granüler endoplazmik retikulum genişlemesi gibi birçok anormallikler saptanmıştır. Bu da vitiligo patogeneğinde

granüler endoplazmik retikulumun yapı ve fonksiyon anormalliklerinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu gözlemlere dayanarak vitiligo lezyonlarında melanositlerin kaybolmasından TYRP1'in anormal sentezinin, işlenmesinin ve endoplazmik retikulum içinde melanogenezde chaperone ve calnexin ile anormal etkileşiminin sorumlu olduğu düşünülmüştür (44).

Sonuç olarak, melanositlerin normal pigment üretme yeteneği azalabilir veya durabilir. Bu da vitiligo lezyonlarının oluşumuna ve ilerlemesine katkıda bulunabilir. Bu mekanizmaların tam olarak anlaşılması, vitiligonun tedavisi ve önlenmesi için potansiyel yeni yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olabilir.

- **Bozulmuş Serbest Radikal Savunma Sistemi**

Oksidatif stres, hücrelerdeki normal dengeyi bozan ve hücre hasara neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretiminden kaynaklanır. Melanositler, normalde antioksidan enzimler aracılığıyla ROS'ların zararlı etkilerine karşı korunurlar. Ancak, genetik yatkınlık veya çevresel faktörler gibi nedenlerle bu antioksidan savunma mekanizmaları zayıflayabilir veya bozulabilir. Melanositlerdeki normal fizyolojik süreçler sırasında üretilen hidrojen peroksit (H_2O_2), antioksidan enzimler tarafından nötralize edilir. Ancak, antioksidan savunma mekanizmaları zayıflarsa veya oksidatif stres artarsa, melanositlerdeki H_2O_2 seviyeleri yükselir. Vitiligolu epidermiste H_2O_2 birikimi katalaz enziminin porfirin aktif bölgesinde oksidatif ayrılmaya yol açmakta ve vitiligo'da bu enzimin seviyesini düşürmektedir (45-47).

Yüksek H_2O_2 seviyeleri melanositlerin immün sistem hücreleri tarafından daha kolay tanınmasına ve hedef alınmasına neden olabilir, bu da vitiligo lezyonlarının oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynar (48).

- **Sinir Sistemi Teorisi**

Deride serbest sinir sonlanmaları sinir liflerinin derinin farklı tabakalarına yayılan ve çeşitli uyarılara duyarlı olan uçlarıdır. Bu sinir uçları dokunma, basınç, sıcaklık ve ağrı gibi çeşitli duyu uyarıları algılar (49). Dermis ve epidermis gibi derinin farklı tabakalarında bulunabilirler. Vitiligo'da bu serbest sinir

sonlanmalarından salınan nöromediyatörlerin melanositler üzerine toksik etkiler gösterebildiği ileri sürülmüştür. Stres anında salınan metenkefalinin arttığı ve vitiligo'yu tetikleyebileceği belirtilmektedir. Vitiligonun periferik sinir sistemi hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, demans gibi nörolojik hastalıklar ile birlikteliği bu hipotezi desteklemektedir (50). Sinir sisteminin rolü tam olarak anlaşılammış olsa da, sinir sistemi ve immün sistem arasındaki karmaşık etkileşimlerin vitiligo hastalığının gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (50).

- **Kendi Kendini Yok Etme Teorisi**

Melanin sentezi sırasında Dopakrom 5,6 dihidroksiindol ve DOPA gibi ara ürünlerin veya metabolitlerin melanositler üzerinde toksik etkisi olduğu belirtilmektedir. Melanin oluşumu fenilalaninden oluşan tirozinin tirozinaz ile DOPA, DOPA'nın da dopakinona dönüşümü ile gerçekleşir. Sentez sırasında DOPA, dopakrom gibi ara ürünlerin vitiligo'lu hastalarda yok edilememesi sonucunda melanositlere toksik etki gösterdiği öne sürülmüştür (51).

- **Transepidermal Melanositoraji Hipotezi**

Vitiligolu hastalarda melanositler, oksidatif stres, otoimmün saldırı veya diğer mekanizmalar nedeniyle hasar görür. Bu hasar sonucunda melanositler, işlevlerini kaybedebilir ve epidermal tabakadan ayrılabilir. Ayrılma sonrası mekanik faktörlerle zarar gören melanositler pasif transepidermal göç yoluyla atılır. Bu olay, köbner fenomeni olarak açıklanır. Mekanik travma sonrası melanosit adezyon bozukluklarını görülmüştür. Vitiligolu deride ekstraselüler matriks proteini olan tenaksin miktarının arttığı saptanmıştır. Tenaksin, melanositlerin fibronektin adezyonunu engelleyerek yıkımına neden olur. Bu yaklaşım, kanıtlanmamış bir teori olarak kalmaktadır (42,43)

- **Diğer Teoriler**

⇒ Melanosit büyüme faktörü eksikliği:

Tutulmamış perilezyonel derideki melanositlerde in vitro gelişim defekti bildirilmiştir. Bu büyüme defektleri fetal akciğer fibroblastlarından elde edilen

büyüme faktörlerinin ilavesi ile kısmen düzelebilir. Vitiligolu hastaların perilezyonel derisinde erişkin normal bir insanın derisi ile karşılaştırıldığında KİT reseptörü üreten melanositlerin sayısında azalma saptanmıştır. Vitiligo'da melanosit büyümesindeki bir eksikliğin sorumlu olup olmadığı henüz bilinmemektedir (52).

⇒ Viral mekanizmalar:

Vitiligo'lu hastaların tutulan ve tutulmayan derilerinde sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein Barr virüsü (EBV) tespit edilmiştir. Hayvan modellerinde herpes simpleks virüs (HSV) ile ilişkisi de saptanmıştır. İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) taşıyan hastalarda vitiligo'nun daha yaygın görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır (53,54).

⇒ Melatonin reseptör aktivasyonu:

Bu hipotez melanin prekürsörlerinin sitotoksitesine dayanır. Melatonin reseptörü ve melatoninin vitiligoda anahtar rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Melatoninin melanin oluşturmada melanogenik yolu stimüle ettiği bilinmektedir. Bu da melanogenezis yolunun toksik ara metabolitlerinin birikmesine yol açmaktadır. Bu hipoteze göre bu toksik ürünler sekonder bir otoimmün reaksiyonu başlatan spesifik hücrel proteinlerin salınımı ile melanosit ve keratinosit hasarına yol açarlar (50).

Vitiligo etyopatogenezinde öne sürülen birçok hipotez bulunmasına rağmen, tek bir hipotezin tüm vakaları açıklamada yeterli olmadığı düşünülmektedir. Bu durum, vitiligonun karmaşık ve çok faktörlü bir hastalık olduğunu gösterir. Genetik yatkınlık, otoimmün süreçler, oksidatif stres, nöroendokrin faktörler, viral enfeksiyonlar ve çevresel faktörlerin bir araya gelerek hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ancak, bu faktörler arasındaki etkileşimler ve mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılabilmemiştir. Bu nedenle, vitiligonun kesin nedenleri ve patogenezindeki karmaşıklık hala araştırma konusu olmaya devam etmektedir (47).

2.1.6. Klinik ve Sınıflandırma

Vitiligonun en yaygın belirtisi, normal deri ile çevrelenmiş tamamen amelanotik (süt beyazı veya tebeşir beyazı) maküller veya yamalardır. İyi gelişmiş lezyonlar tipik olarak belirgin sınırlara sahiptir ve yuvarlak, oval, düzensiz veya lineer şekillerde olabilirler. Sınırları genellikle belirgin olup, depigmentasyon süreci normal pigmentli deriye yayılır. Ancak, başlangıç aşamasında vitiligo alanları daha belirsiz ve hipomelanotik olabilir. Vitiligo lezyonları bazen hiperpigmente bir sınır gösterebilir ve postinflamatuvar dermal pigmentasyon bölgelerinde geliştiğinde mavi bir renk oluşabilir (55).

Lezyonlar zamanla yavaş veya hızlı bir şekilde santrifügal olarak büyür. Vitiligo makülleri ve yamaları milimetreden santimetreye kadar değişen çaplarda olabilir ve bir bölgedeki boyutları değişkenlik gösterebilir. Açık tenli bireylerde, lezyonlar Wood lambası muayenesi veya etkilenmemiş cildin bronzlaşması olmadan farkedilmeyebilir. Daha koyu cilt fototipine sahip hastalarda, vitiligo'lu alanlar ile çevresindeki cilt arasındaki kontrast çarpıcı olabilir. Vitiligo genellikle asemptomatiktir, ancak özellikle aktif lezyonlar içinde kaşıntı bazen gözlemlenir (56,57).

Güneş duyarlılığı önemli ölçüde artmıştır ve lezyonlarda güneş yanığı meydana gelebilir. Vitiligo alanlarındaki kıllar genellikle beyazlaşır (lökotrişi), bazen deri normal iken bile sadece kıllar beyazlaşabilir (88). Yapılan çalışmalarda, vitiligoda epidermal ve foliküler melanositlerin davranışlarının ilişkisiz olması sık görüldüğünden, gövdede lökotrişi insidansı %10 - 60'a kadar değişir. Lökotrişinin varlığı hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermez. Vitiligonun bir diğer belirtisi, travma alanlarında (örneğin cerrahi eksizyon veya termal yanık) vitiligo gelişimi olarak tanımlanan izomorfik köbner fenomenidir (57). İzomorfik köbner fenomeni, progresif vitiligosu olan hastalarda daha yaygındır. Vitiligo, vücudun herhangi bir yerinde görülebilmekle birlikte, sıklıkla özel bir dağılım göstererek yüz, ellerin dorsal yüzü, meme uçları, aksilla, umblikus, sakrum, inguinal bölge ve anogenital bölgelerde görülür. Bu bölgeler normalde vücudun daha hiperpigmente alanlarıdır. Yüze yerleşen vitiligo, genelde göz ve ağız çevresini periorifisyel olarak tutar. Ekstremitelere

yerleştğinde ise sıklıkla diz, dirsek, parmaklar ve el bileğinin fleksör yüzleri etkilenir (55).

2012 yılında yapılan vitiligo sınıflandırması, hastalığın klinik ve genetik özelliklerini daha iyi anlamak ve tedavi stratejilerini optimize etmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma, vitiligo hastalarını daha net bir şekilde kategorize ederek, farklı alt tiplerin belirlenmesini sağlar. Bu sınıflandırmaya göre hastalık, segmental vitiligo (SV), Segmental olmayan vitiligo (NSV) ve sınıflandırılmayan vitiligo olmak üzere 3 ayrı klinik sınıfa ayrılmıştır (58).

- **Segmental olmayan Vitiligo (NSV)**

- ⇒ Jeneralize Vitiligo:

En sık görülen formdur. Vücudun geniş bölgelerini simetrik olarak tutar. Genelde basınç ve travma bölgelerinde ortaya çıkar.

- ⇒ Akrofasyal Vitiligo:

Eller, ayaklar, yüz veya dudaklarda depigmente yamalarla karakterizedir. Akrofasyal vitiligo, vitiligonun diğer formlarına göre daha az yaygın olmakla birlikte, belirgin bir şekilde fark edilir ve hastalar için kozmetik açıdan rahatsız edici olabilir.

- ⇒ Üniversal Vitiligo:

Vücudun neredeyse tamamını (%80'inden fazlası) etkileyen formdur. Endokrin anormallikler ile birlikteliği sıktır.

- ⇒ Fokal Vitiligo:

Lokalize az sayıdaki depigmente maküller için kullanılır. Çocukluk çağında fazla görülür.

- ⇒ Mukozal Vitiligo:

Oral, göz ve genital bölgelerini mukozal yüzeyleri etkileyen formdur.

- **Segmental Vitiligo (SV)**

Vücutun belirli bir dermatomal dağılım gösteren bölgesinde asimetrik ve tek taraflı depigmentasyon alanlarıyla karakterize, özellikle çocuklar ve genç yetişkinlerde daha sık görülen, hızlı başlangıçlı, lezyonların orta hattı geçmeden lokalize olduğu, genellikle melanositlerin belirli bir bölgede kaybı nedeniyle beyaz veya süt beyazı renkte yamalar şeklinde ortaya çıkan vitiligo alt tipidir. Segmental olmayan vitiligo'ya göre daha erken yaşta görülür. Hastaların %50'sine yakınında etkilenen bölgede poliozis görülür. Trigeminal alan %50 oranında en sık tutulan bölgedir. Lökotrişi ve halo nevüs görülmesi yayılımın işareti olarak düşünülmektedir. Tedaviye dirençlidir (59-63).

- **Sınıflandırılmayan Vitiligo:**

⇒ Kontakt Vitiligo:

Deriye temas eden belirli kimyasalların neden olduğu vitiligo türüdür. Bu kimyasallar genellikle fenol türevleri ve diğer melanosit toksinleridir.

⇒ Minör Vitiligo:

Genellikle küçük boyutlu, birkaç adet hipopigmente lezyonla karakterizedir. Lezyonlar genellikle simetrik değil ve genişleme potansiyeli düşüktür.

⇒ Foliküler Vitiligo:

Saç köklerindeki melanositlerin etkilenmesi sonucu oluşan nadir bir vitiligo türüdür. Foliküler vitiligo ile alopesi areata'nın birlikte görülmesi, hastanın immün sisteminin saç köklerine ve melanositlere karşı duyarlılığını artırabilir ve her iki durumun da daha şiddetli olmasına neden olabilir (61).

- **Klinik Varyantlar**

⇒ Konfeti Vitiligo:

Hızla ilerleyen ve küçük, çok sayıda beyaz veya hipopigmente boyutları 2 mm'i geçmeyen noktalardan oluşan vitiligo türüdür.

⇒ Trikrom Vitiligo:

Üç farklı renk tonunun (normal deri rengi, hipopigmente açık kahverengi alanlar ve beyaz lezyonlar) bir arada bulunduğu vitiligo türüdür (62).

⇒ Pentakrom Vitiligo:

Beş farklı renk tonunun bulunduğu (normal deri rengi, hipopigmente alanlar, tam beyaz lezyonlar, hiperpigmente siyah kenarlar ve bronzlaşan alanlar) içeren vitiligo türüdür.

⇒ İnflamatuvar Vitiligo:

Lezyonların etrafında inflamasyona bağlı eritem saptandır. Kaşıntı ve yanmaya neden olabilir.

⇒ Mavi Vitiligo:

Depigmente alanların altında dermal melanofajların birikmesi sonucu mavi-gri renkli lezyonlar ile karakterize vitiligo türüdür (64).

2.1.7. Eşlik Eden Deri Patolojiler

Lökotrişi, halo nevüs, tırnak tutulumu ve köbner fenomeni normal popülasyona göre vitiligo'lu hastalarda daha sık görülür.

- **Lökotrişi**

Vitiligolu hastalarda sık görülen bir bulgu olup, bazen vitiligo lezyonlarından önce ortaya çıkabilir. Bazı çalışmalar lökotrişi olan hastalarda tedavinin daha zor olduğunu öne sürmektedir. Segmental vitiligoda daha sık görülmektedir (64).

- **Halo nevüs**

Genellikle bir nevüsün etrafında açık renkli bir halka veya alana sahip bir deri lezyonudur. Bu halka veya alan, immün sisteminin nevüse karşı reaksiyon göstermesi sonucu oluşan bir inflamatuvar yanıt olarak değerlendirilir. Halo nevüsler, vitiligo'lu çocuklarda gözlenebilir ve segmental olmayan vitiligo'nun başlangıcını da

önceleyebilir. Ancak, halo nevüslerin ne ölçüde vitiligo öncüsü olarak kabul edilebileceği bilinmemektedir (65). Halo nevüs ile vitiligo aktivitesi arasında bir ilişki gösterilmemiştir (66,67).

- **Tırnak tutulum**

Tırnak tutulumu sıklığı vitiligo hastalarında hafif artmıştır. En sık rastlanan tırnak anormallikleri arasında lökonişi, onikolizis ve tırnak yatağında renk kaybı sayılabilir. Bu durumlar genellikle tırnak sağlığıyla ilgili değildir ve estetik kaygılardan başka bir soruna yol açmazlar (68).

- **Köbner fenomeni**

Beetley'e göre "genellikle travmatik bir uyarıcıya spesifik bir yanıt" olarak tanımlanır. Köbner fenomeni (KP) daha sonra liken planus, vitiligo gibi birçok dermatozda bulunmuştur. Kaposi 1890 yılında bazı vitiligo lezyonlarının tekrarlanan travma bölgelerinde gelişebileceğini ilk kez belirtmiştir. KP insidansı oldukça değişkendir, raporlara göre %15 ile %70 arasında değişmektedir (69-73).

2.1.8. Eşlik Eden Hastalıklar

Çoğu vitiligo hastası başka bir sağlık sorunu yaşamazken, jeneralize vitiligo, özellikle ailesinde vitiligo ve otoimmün hastalık öyküsü olan hastalarda ek otoimmün hastalıkların gelişme riski artmıştır. Aslında birçok vitiligo yatkınlık geni diğer otoimmün veya atopik hastalıklarla paylaşılmaktadır ve genellikle aynı yüksek risk allelleri ile ilişkilidir. En güçlü ilişki tiroid disfonksiyonu ile olup, hiper ve hipotiroidi (örneğin Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi) görülebilir. Vitiligo hastalarının %20'sinde en az bir otoimmün bozukluk bulunmaktadır. Bunlar arasında en yaygın olanı, vitiligo hastası yetişkinlerin yaklaşık %15'ini ve çocukların %5 - 15'ini etkileyen otoimmün tiroid hastalıklarıdır. Geniş klinik çalışmalara rağmen, antimikrozomal, antitiroglobulin veya anti-tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptör antikörlerinin sıklığı veya ilişkisinin gücü konusunda kesin sonuçlara varmak halen zordur (74). Bir çalışmada Asyalılarda, özellikle segmental olmayan vitiligo hastalarında, anti-tiroid peroksidaz (TPO) taraması yapılmasının faydalı olabileceği düşünülmüştür (75). Vitiligo genellikle Graves hastalığının semptomlarının başlangıcından önce ortaya

çıkar. Vitiligo, Birleşik Krallık'ta hipertiroidizm olan hastalarda normal popülasyona göre daha sık bulunmuştur (76). Alopesi areata, vitiligo tanılı hastaların %2 - 4'ünde bildirilmiştir (77).

Bazı çalışmalar vitiligo'lu hastalarda diabetes mellitus'un daha yaygın olduğunu desteklerken, bu ilişkinin geçerliliği tam olarak kanıtlanmamıştır. Vitiligo hastalarında tip 1 diyabetin görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Vitiligo ile geç başlangıçlı diyabet arasında da bir ilişki tanımlanmıştır (78,79). Ayrıca, pernisiyöz anemi, myastenia gravis, sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalık sıklığında artış bildirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar ayrıca vitiligo'yu psöriazis hastalığı, atopik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve metabolik sendromla ilişkilendirmiştir (80-82)

Otozomal resesif otoimmün poliendokrinopati–kandidiyazis–ektodermal distrofi (APECED) sendromu olan hastalarda genellikle vitiligo gelişir. APECED'den sorumlu olan AIRE (otoimmün düzenleyici) geni timusta dokuya özgü antijenlerin ekspresyonunu teşvik eden ve periferik toleransın gelişimini sağlayan bir transkripsiyon faktörünü kodlar. APECED'de otoimmün T hücrelerini ortadan kaldırma yetersizliği otoimmün hastalıklara yol açar. Bir fare modelinde AIRE eksikliğinin melanomaya karşı bağışıklık tepkilerini artıran tirozinaz ilişkili protein-1 (TYRP1)-spesifik T hücrelerinde artışla sonuçlandığı bulunmuştur (83). Melanomlu hastaların immunoterapi ile spesifik sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonundan sonra hastaların %26'sında vitiligo görüldüğü bildirilmiştir. Sitotoksik T hücrelerinin melanositlere zarar verirken vitiligo'yu indüklediği düşünülmektedir (84).

- **Vitiligo ve Oküler Hastalık**

Uveal trakt (iris, silier cisim ve koroid) ve retinal pigment epiteli pigment hücreleri içerir. Üveit, vitiligo ile görülen en önemli oküler anomalidir. Üveitin en şiddetli formları Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sendromunda görülür. VKH sendromu üveit, aseptik menenjit, otik tutulum ve özellikle baş ve boyun bölgesinde vitiligo ile karakterize multisistemik bir hastalıktır.

Oküler fundusun noninflamatuvar depigmente lezyonları vitiligolu hastalarda gözlenmiştir ve muhtemelen melanosit kayıplarının olduğu fokal alanları temsil etmektedir. Bazı vitiligo hastalarında anormal tip duyuşal işitme kaybı tanımlanmakla birlikte, kulak anomalilerine ait net kanıt henüz gösterilememiştir.

Alezzandrini sendromu unilateral göz değişikliklerinin olduğu tarafta, saçlarda, kaş ve kirpiklerde beyazlaşma yanında alın, burun, yanak, üst dudak ve çenede depigmentasyon değişiklikleri ile ortaya çıkan çok nadir bir hastalıktır. Etkilenmiş gözde azalmış görme keskinliği ve atrofik iris mevcuttur. Alezzandrini sendromunun patogenezi bilinmemektedir. VKH sendromu ile yakından ilişkili olduğuna inanılmaktadır (85-87).

- **Psikososyal Sorunlar**

Vitiligo tanılı hastalar kendilerini daha az çekici bulur veya özgüven eksikliği yaşayabilirler. Sosyal ilişkilerde zorluklar yaşanabilir ve stres düzeyi artabilir. Bu nedenle, vitiligo'lu bireylerin psikolojik durumlarını desteklemek için uygun önlemler alınmalıdır. Psikolojik destek yaşam kalitesini artırabilir ve vitiligonun psikolojik etkileri ile başa çıkmaya yardımcı olabilir.

Vitiligo, depresyon ve engellenme sonucunda kişiler arası ilişkilerde sorunlara neden olur. Dar band UVB ve PUVA tedavisi için uzun süreli düzenli hastaneye gidip gelmek, immünesupresif tedavilerin yan etkileri, fototerapinin uzun süreli tedavideki riskleri ve kanser oluşturma riski vitiligo hastaları için diğer zorluklardır (88,89).

2.1.9. Vitiligo Dermoskopisi

Vitiligo tanısı klinik muayene temelinde konulabilir. Ancak, özellikle gelişmekte olan vitiligo lezyonları gibi bazı durumlarda, dikkatli klinik değerlendirmeye ve detaylı anamnez alımına rağmen bazen başka durumlarla karışabilir ve bu durumda doğrulama için bir tanı aracına ihtiyaç duyulabilir. Vitiligo tanısı koymak için kullanılan çeşitli yöntemler arasında dermoskopi, yansıma konfokal mikroskopisi, wood ışığı ve cilt biyopsisi gibi invaziv yöntemler bulunmaktadır (90,91). Dermoskopisi, aynı zamanda deri yüzey mikroskopisi olarak da bilinir ve çeşitli seviyelerde büyütme sağlayarak çıplak gözle görülemeyen ince detayların

gözlemlenmesine imkan tanıyan invaziv olmayan ve güvenilir bir teknik olarak ortaya çıkmıştır (92). Thatte ve Khopkar, vitiligo tanılı vakalarda gelişen lezyonların dermoskopik bulgularını analiz etmiş ve bunları histopatolojik olarak ilişkilendirmeye çalışmıştır. Yapılan çalışmalarda dermoskopinin vitiligo lezyonlarının tanısında rutin histopatolojiden daha üstün olduğu ve şüpheli durumlarda deri biyopsisine gerek olmadığı sonucuna varılmıştır (93).

Kumar Jha ve ark. dermoskopinin vitiligo aktivitesinin değerlendirilmesinde yardımcı araç olarak kullanımını bildirmiştir. Çalışmada perifoliküler pigmentin korunması veya kaybının vitiligo aktivitesinin önemli bir dermoskopik belirleyicisi olduğu, perifoliküler pigmentin non-stabil vitiligoyu temsil ettiği ve perifoliküler depigmentasyonun stabil hastalığı düşündürdüğü öne sürülmüştür. Bu nedenle, bir vitiligo lezyonunun hastalık aktivitesini değerlendirirken perifoliküler bölgenin incelenmesi gerekmektedir (94).

Errichetti ve ark. NB-UVB fototerapisi uygulanan vitiligolu lezyonların terapötik sonuçları ile dermoskopik ve lokal (lezyonel) klinik bulgular arasındaki olası ilişkileri değerlendirmiştir (95).

Nirmal ve ark. dermoskopun vitiligo aktivitesini değerlendirmek için kullanışlı bir araç olduğunu savunmuştur. Dermoskopik olarak vitiligo, keskin sınır, pigment ağı, lezyon çevresinde hiperpigmentasyon ve perifoliküler pigmentasyon varken uydu lezyonları ve Köbner fenomeni olmaması durumunda stabil kabul edilir. Aktif hastalık varlığında, foliküler üniteye melanosit hasarına bağlı olarak melanin inkontinansı olmakta ve bu durum perifoliküler hiperpigmentasyon ile sonuçlanmaktadır. 'BPLeFoSK' adı verilen (**B**order, **p**igment network, **p**erilesional hyperpigmentation, **p**erifollicular pigmentation, **s**atellite lesions, and **m**icro-**K**oebner phenomenon) altı adet dermoskopi skorlama kriterleri oluşturmuştur. Bu skorlama ntesinde 1,5 veya daha fazla puan elde edilmesi, bir vitiligo lezyonunun stabilitesini gösterir (96), (Tablo 2.2.)

Tablo 2.2. BPLeFoSK kriterleri.

Özellik	Puan
Kenar (keskin)	+1
Pigment ağı (yok/damarlı)	+1
Perilezyonel hiperpigmentasyon	+1
Perifoliküler pigmentasyon	+1
Uydu lezyon	-1.5
Köbner fenomeni	-2

Bu puanlar spesifik dermoskopik özelliklerin varlığı veya yokluğuna göre vitiligo hastalığının stabil mi yoksa aktif mi olduğunu belirlemeye yardımcı olur. Pozitif puanlar, stabilite ile ilişkili özellikleri gösterirken, negatif puanlar hastalığın aktif olduğuna işaret eder (96). Varma ve ark. dermoskopun vitiligo tanısını doğrulamada yardımcı olarak kullanılabileceğini sürmüştür (97). Normal cildin dermoskopik incelemesi genellikle rete ağına karşılık gelen homojen pigmentli çizgiler ve bu çizgiler arasındaki soluk alanlardan oluşan bir retiküler paterni gösterir. Vitiligo lezyonlarında bu normal retiküler pigment paterni tersine döner, bu da dermoskopik muayenenin vitiligonun erken tanısı için değerli olmasını sağlar. Dermoskopi ile gözlemlenen çeşitli vitiligo paternleri arasında perilezyonel hiperpigmentasyon, perifoliküler pigmentasyon, pigmente ağ yapısı, trikrom, yıldız patlaması, kuyruklu yıldız şekli ve uydu görünümü bulunmaktadır (98,99). (Resim2.1).

**Resim 2.1:** 1: Perifoliküler hiperpigmentasyon, 2: keskin sınır ve perilezyonel hiperpigmentasyon, 3: kuyruklu yıldız ve uydu lezyonlar

2.1.10. Tanı ve Ayırıcı Tanılar

Anamnez ve fizik muayene genellikle hızlı bir şekilde tanıya götürür ya da en azından ayırıcı tanıları sınırlar. Ayırıcı tanıya giren hastalıkları dışlamak için deri biyopsisi yapılabilir ve eşlik eden otoimmün hastalıklar için kan testleri istenebilir. Vitiligo tanısı, UVA yayan el tipi bir ışık cihazı olan wood lambası kullanılarak kolaylaştırılabilir. Bu yöntem, melanosit kaybını tanımlamaya ve özellikle soluk ciltte çıplak gözle görülemeyen depigmentasyon alanlarını tespit etmeye yardımcı olur. Wood lambası altında vitiligo lezyonları keskin sınırlı ve porselen beyazı refle olarak görünür (100,101).

Dermoskopi vitiligo'yu diğer depigmentasyon bozukluklarından ayırt etmek için kullanılabilir. Vitiligo genellikle diğer hipopigmentasyon bozukluklarında bulunmayan, rezidüel perifoliküler pigmentasyonu gösterir. Daha da önemlisi, dermoskopi vitiligo'da hastalığın aktivitesini değerlendirmede faydalı olabilir. Aktivite gösteren lezyonlar perifoliküler pigmentasyon gösterirken, stabil veya remisyon gösteren lezyonlar perifoliküler depigmentasyon gösterir (102,103).

Kural olarak, vitiligo olduğundan şüphelenilen hipopigmente bir lezyonun biyopsisi yapılırken hem lezyondan hem de lezyonun kenarından sağlam yerden örnekler alınması önerilir. Bu, histopatologların epidermis içindeki melanosit sayısı ve melanin miktarı gibi özellikler açısından pigmente ve pigmente olmayan örnekleri karşılaştırmasını sağlar. Lezyon sınırı olarak adlandırılan bu segmentler arasındaki geçiş bölgesinin tanımlanması genellikle mümkündür. Ancak, bazı durumlarda, örnekteki klinik olarak etkilenmemiş bitişik derinin bazal tabakasında belirgin bir pigmentasyon azalması olabilir ve bu en iyi şekilde Fontana-Masson (FM) gümüş boyası kullanılarak gösterilir. Aktif hastalığı olan ve stabil vitiligolu hastalardan elde edilen örneklerin karşılaştırılmasıyla, aktif olarak yayılan vitiligo derisinde ve bitişik normal görünümlü deride melanositler ve keratinositlerde dejeneratif değişiklikler, epidermal ve dermal lenfosit ve melanofaj infiltrasyonunun stabil vitiligoya göre daha belirgin bir şekilde meydana geldiği gösterilmiştir. Vitiligo'lu bölgelerin histokimyasal değerlendirilmesinde, tirozinaz aktivitesinin tamamen yokluğunu gösteren DOPA-pozitif melanositlerin tamamen yokluğu ortaya konulmuştur. Ancak, bu yöntem rutin tanısal dermatopatolojide kullanılmaz (104,105).

Vitiligo'nun ayırıcı tanısı geniştir (Tablo 2.3.) (106). Vitiligo'yu taklit edebilecek depigmentasyon alanları ile birlikte birçok yaygın ve nadir durum bulunmaktadır. Klinik olarak benzer olsa da melanom ile ilişkili depigmentasyonda T hücreleri tarafından tanınan melanom antijeni 1'e (MART1) karşı antikorlar, onu vitiligo'dan ayırt etmede yardımcı olabilir (106). Nevus depigmentosus genellikle doğumda var olan veya yaşamın ilk yılında fark edilebilen segmental hipopigmentasyondur. Genellikle çocuğun büyümesine orantılı olarak büyüyebilir, ancak stabildir. SV'nin yaygın ayırıcı tanısı olmasına rağmen, nevusler genellikle azalmış melanin üretimi ile birlikte normal sayıda melanosit içerir. Wood lambası muayenesi altında, lezyonal ve normal deri arasındaki kontrast vitiligo'da olduğu kadar belirgin değildir (107).

Tablo 2.3. Vitiligo ayırıcı tanısı.

Ayırıcı tanı	Örnek hastalıklar
Kimyasal kaynaklı lökoderma	Fenol ve türevleri
Genetik sendromlar	İto hipomelanozu, piebaldizm, tüberoskleroz, Waardenburg sendromu
Postinflamatuar hipopigmentasyon	Pityriasis alba, atopik dermatit, psöriazis, fototerapi, liken planus
Neoplazm ile ilişkili hipomelanozlar	Melanoma ile ilişkili lökoderma, mikozis fungoides
Enfeksiyon ile ilişkili hipomelanozlar	Lepra, pityriasis versikolor, laşmanyazis, sifiliz
İdiyopatik hipomelanozlar	İdiyopatik gutat hipomelanozis, ilerleyici makuler hipomelanoz
Konjenital hipomelanozlar	Nevus anemicus, nevus depigmentosus
Diğerleri	Liken sklerozus et atrofikus, melazma

2.1.11. Vitiligoda Kullanılan Skorlamalar

En yaygın kullanılan skorlama sistemleri arasında; Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (VASI), Vitiligo Hastalık Aktivitesi Skoru (VIDA), Vitiligo European Task Force (VETF) skorlama sistemi ve Vitiligo Noticeability I -index (V-NOTCH) bulunmaktadır.

⇒ Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (VASI):

Bu indeks, vitiligo lezyonlarının yüzey alanı tutulumunu ve rezidüel depigmentasyon derecesini değerlendirir. VASI, lezyonların vücuttaki alanların toplamı ve depigmentasyon derecelerinin çarpımı ile hesaplanır. Tüm vücut alanları (el birimi) x (rezidüel depigmentasyon) formülü ile VASI skoru elde edilmektedir (108). Rezidüel depigmentasyon derecesinin (%100 = tam depigmentasyon, %90 = pigment noktaları var, %75 = depigmente alan pigmente alandan fazla, %50 = pigmente alan depigmente alanlara eşit, %25 = pigmente alan depigmente alandan fazla, %10 = sadece depigmentasyon noktaları) şeklinde hesaplanır.

⇒ Vitiligo Hastalık Aktivitesi Skoru (VIDA):

VIDA, vitiligonun hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan altı dereceli bir ölçektir. Bu skorlamada, hastalığın son altı hafta, üç ay, altı ay veya bir yıldır aktif olup olmadığını belirler. VIDA skoru, “+4 = son 6 haftadır aktif, +3 = son 3 aydır aktif, +2 = son 6 aydır aktif, +1 = son 1 yıldır aktif, 0 = son 1 yıldır stabil, -1 = son 1 yıldır stabil ve spontan repigmentasyon var” şeklinde değerlendirilmektedir. Yüksek skor hastalığın aktif olduğuna işaret etmektedir (109).

⇒ Vitiligo Extent Tensity İndeks (VETI):

VETI, vitiligonun yaygınlığını ve yoğunluğunu değerlendirmek için kullanılır. Beş farklı vücut alanında (baş, üst ekstremiteler, gövde, alt ekstremiteler, genital bölge) alan katsayısı ile lezyonların kapladığı alan ve lezyonların şiddet skorları çarpılarak hesaplanır. Beş farklı vücut alanında (baş-h, üst ekstremiteler, gövde-t, alt ekstremiteler-l, genital-g), alan katsayısı (baş = 1, üst ekstremiteler = 2, gövde = 4, alt ekstremiteler = 4, genital = 0,1) ile vitiligo lezyonlarının kapladığı vücut yüzey alanı ve bu bölgedeki hastalık şiddet skorlarının (T, evre 0 = normal deri, evre 1 = hipopigmentasyon, evre 2 = siyah kıllar ve perifoliküler pigmentasyon ile birlikte tam depigmentasyon, evre 3 = siyah kıllar ile birlikte ve perifoliküler pigmentasyon olmadan tam depigmentasyon, evre 4 = perifoliküler pigmentasyon var veya yok, beyaz ve siyah kılların olduğu tam pigmentasyon, evre 5 = kıllarda belirgin

beyazlaşma ile birlikte tam depigmentasyon) çarpılarak toplanmasıyla, hesaplanarak elde edilir (110).

⇒ Vitiligo Noticeability Index (V-NOTCH):

Bu skollama sistemi, hastaların lezyonların farkındalığını ve psikososyal etkilerini değerlendirmek için kullanılır. Lezyonların boyutu, rengi, simetrisi ve lokalizasyonu gibi faktörler dikkate alınarak bir puanlama yapılır. Bu skollama sistemi, hastaların tedaviye yanıtını değerlendirmede ve yaşam kalitesini ölçmede faydalı olabilir (111).

2.1.12. Prognoz

Vitiligo genellikle semptomsuz başlar. Hastalar genellikle yaz aylarında güneşe maruz kalan deri bölgelerinde maküller fark ederler. Hastalık seyri öngörülemez ve değişkenlik gösterebilir. Lezyonlar genişleyebilir veya yeni lezyonlar ortaya çıkabilir. Hastalık genellikle yavaş ilerler, ancak hızlı ilerleme de görülebilir. Güneş veya spontan olarak renklenme olabilir, ancak tam ve kalıcı repigmentasyon nadirdir. Segmental vitiligo genellikle stabil seyreder. Hastalık aktivitesini değerlendirmede konsensus yoktur. Kullanılan tedavilerle ilgili olarak özellikle topikal steroid tedavisinin yan etkileri hastalara anlatılmalıdır. Vitiligo'da iyi prognostik faktörler: boyun, göğüs ve ekstremitelerde lokalize lezyonların varlığıdır. Kötü prognostik faktörler ise lezyonların yaygın olması ve mukozal tutulum olmasıdır (112,113).

2.1.13. Tedavi

Vitiligo tedavilerinin amacı, repigmentasyon ve depigmentasyon sürecinin stabilizasyonunu sağlamaktır. Ancak tedaviyle tam repigmentasyon nadir görülür. Tedaviler, lezyonların lokalizasyonuna, yaygınlığına, hastanın yaşına, hastalık tipine ve önceki tedavilere verilen yanıtı bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak, belirli bir tedavinin etkili olup olmadığını belirlemek için en az 6 aylık bir süre gereklidir. Günümüzde vitiligo lezyonlarını tamamen tedavi edebilecek tek bir yöntem

olmamakla birlikte, birçok hastada memnuniyet verici tedaviler bulunmaktadır ve yeni tedavi yöntemleri geliştirilmeye devam etmektedir (114).

a) Medikal Tedaviler

• Topikal ve sistemik kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler yetişkinlerde ve çocuklarda lokalize vitiligo'da monoterapi olarak, yaygın vitiligoda ise diğer tedavi ajanlarına (fototerapi, kalsinörin inhibitörleri vs.) yardımcı olarak tercih edilmektedir. Topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, telanjiektazi, atrofi, hipertrikoz, stria, glokom ve sistemik yan etkilere yol açabilir. Yan etkileri en aza indirmek için sınıf 1 kortikosteroidler 6-8 haftalık döngülerle veya topikal takrolimus, topikal ruxolitinib veya daha az güçlü bir topikal kortikosteroid ile dönüşümlü olarak haftada iki kez kullanılabilir. 4-6 ay sonra görünür bir iyileşme olmazsa tedavi kesilmelidir. Ayrıca, intralezyonel kortikosteroid uygulaması, sık görülen kutanöz atrofi (vakaların 1/3'ünde) nedeniyle tercih edilmemektedir. Sistemik kortikosteroidler hızlı yayılan vitiligo'yu engellemek ve repigmentasyonu indüklemek için kullanılmıştır (115).

• Kalsinörin inhibitörleri

Yüz ve boyun bölgesindeki lezyonlar için topikal takrolimus veya pimekrolimusun etkinliği topikal kortikosteroidlerle benzer. Ayrıca, daha güvenli bir yan etki profiline sahip oldukları gösterilmiştir. Ancak, topikal kalsinörin inhibitörleri ekstra-fasiyal bölgelerdeki vitiligo için güçlü topikal kortikosteroidler kadar etkili değildir. Bu ilaçlar çeşitli inflamatuvar sitokinleri baskılayarak, özellikle IL-2'yi inhibe ederek etkilerini gösterirler. Dar bant UVB veya eksimer lazer ile kombinasyonu sinerjik bir etki sağlayarak %50'den fazla repigmentasyon oranlarına ulaşılmasını sağlayabilir. Hastalık vücut yüzey alanının %20'sinden fazlasını etkilediğinde önerilmez (116,117).

• Topikal JAK-STAT İnhibitörleri

Ruksolitinib %1,5 krem, Janus kinaz 1/2 (JAK1/2) inhibitörü olup, yakın zamanda %10'dan az vücut yüzey alanını etkileyen segmental olmayan vitiligo tedavisi için 12 yaş ve üzeri hastalarda FDA tarafından onaylanmıştır (118).

- **Dar band UVB tedavisi (DB-UVB)**

Vücutun %10'undan fazlasını etkileyen vitiligo lezyonları için uygulanan bir tedavi şeklidir. Başlangıç dozu genellikle $0,075 \text{ J/cm}^2$ - $0,25 \text{ J/cm}^2$ arasında belirlenir. Haftada üç seans şeklinde başlanır ve belli seanslarda doz artımı yapılır. Maksimum UVB tedavisinin 300 seansı geçmemesi önerilir. Tedaviye cevabın değerlendirilmesi için minimum seans sayısı 48 olmalıdır. DB-UVB tedavisi, vitiligo'da elde edilen başarılı sonuçlar ve güvenlik profili nedeniyle genellikle yaygın vitiligo'da birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (119). Gebelik, emzirme dönemi ve çocukluk çağında güvenle kullanılabilir önemli bir tedavi seçeneğidir. DB-UVB'nin PUVA tedavisine üstünlükleri; daha kısa sürmesi, azalmış fototoksik reaksiyon ve ilaç kullanılmamasıdır. Dezavantajları arasında lezyon olmayan bölgelerin de etkilenmesi, uzun tedavi seanslarına ihtiyaç duyulması ve özel anatomik bölgelerde tedavi uygulamanın zorlukları yer almaktadır. Son yıllarda fototerapi teknolojisindeki gelişmeler, doğrudan lezyonu hedefleyen hedefe yönelik fototerapi, odaklanmış fototerapi, konsantre fototerapi ve mikrofototerapi gibi cihazların geliştirilmesini sağlamıştır (120,121).

- **Psoralen + Fototerapi**

Fotokemoterapide en sık kullanılan psoralen türevleri 8-metoksipsoralen (8-MOP) ve 5-metoksipsoralen (5-MOP)'dur. Psoralenler topikal olarak (topikal PUVA) veya oral olarak (oral PUVA) kullanılabilir, ardından UV ışığı veya güneş ışığı (PUVA-sol) uygulanır. Bu tedaviler, kıl foliküllerindeki melanositleri aktive etmektedir. Bu tedavilere uygun adaylar genellikle 12 yaş ve üstü, gebe olmayan, oftalmolojik muayenesi normal olan ve uzun süreli tedavi protokolüne uyabilecek hastalardır. Vitiligo'lu hastalar için başlangıç UVA dozu $0,5-1 \text{ j/cm}^2$ dir. Tutulan deride minimal asemptomatik eritem oluşuncaya kadar doz kademeli artırılır. PUVA'ya yanıt değişkendir, tam repigmentasyon yanıtı yalnızca birkaç hastada alınır, hastaların çoğunda kozmetik olarak kabul edilebilir yanıt alınır. Fototerapinin diğer formları ve topikal steroidlerle olduğu gibi, en iyi yanıt yüz, ekstremiteler ve gövdede alınır. Toplam 50 ile 300 arasında PUVA tedavi seansı gerekir. PUVA ilişkili kutanöz

karsinom, sadece birkaç hastada bildirilmiştir. Vitiligo'lu hastalar için önerilen maksimum kümülatif PUVA dozu 1000 j/cm² dir (122).

- **Excimer lazer**

308 nm dalga boyundaki UV ışığı kullanılır. Bu yöntem, özellikle yüz ve boyun yerleşimi olan lokalize ve dirençli vitiligo'da tercih edilebilen bir tedavi seçeneğidir. 308 nm dalga boyunun, 311 nm'ye göre daha etkin olarak T hücre apoptozunu tetiklediği düşünülmektedir (123).

- **Depigmentasyon tedavileri**

Vücut yüzeyinin %50'den fazlasının tutulduğu ve tedavilere yanıtız olan vitiligo'lu hastalarda pigment alanlarını yok etmek amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Özellikle deri fototipi V-VI olan hastalarda etkili olmaktadır. Bu tedavi, kozmetik açıdan olumlu sonuçlar yaratmaktadır. En sık kullanılan ajan %20 monobenzil eter hidrokinon (MBEH) olup günde 1-2 kez etkilenen alanlara uygulanır. Sonuçlar 4-12 ay sonra alınır. MBEH tedavisine direnç gelişen durumlarda, retinoid asit ile birlikte kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir. Topikal 4-metoksifenol ve Q-switch ruby lazer diğer kullanılabilecek tedavi seçenekleridir (124).

b) Cerrahi Tedaviler

Vitiligo tedavisinde medikal tedaviye belirgin cevap vermeyen, son 2 yıl içinde yeni lezyon gelişimi olmayan, köbner fenomeni pozitif olmayan ve 12 yaş üzeri olan hastalarda cerrahi yöntemler tercih edilebilir. Göz kapakları, genital bölge, dudaklar ve el-ayak gibi alanlarda immobilizasyon güçlüğü nedeniyle cerrahi tedavi uygun olmayabilir. Cerrahi tedaviler, genç hastalarda ve segmental veya fokal vitiligo olgularında daha başarılı olabilir. Köbner fenomeni, keloid-hipertrofik skar gelişimi, kaldırım taşı görünümü ve hiperpigmentasyon gibi cerrahi tedavi yan etkileri mevcuttur. Cerrahi repigmentasyon için farklı yöntemler vardır. Bu tekniklerin çoğu klinik uzmanlık gerektirir (125).

- **Punch greftleme**

Bu yöntem, her dermatolog tarafından uygulanabilecek ucuz ve güvenilir bir cerrahi yöntem olarak kabul edilir. Kulak arkası, kalça gibi kozmetik olarak dikkat çekmeyen bölgelerden 1-2 mm punch ile alınan epidermal ve dermal dokunun, stabil vitiligo lezyonu olan bölgeye ototransplante edildiği bir cerrahi işlemdir (125,126).

- **Emme bülü epidermal grefti**

Sadece epidermisi içeren ince greft kullanılır. Negatif basınçlı emme kabı veya cam huniler kullanılarak bir bül oluşturulur. Alıcı alan dermabrazyonla hazırlanır ve bu alana greftler uygulanır. Daha ince greftler kullanıldığı için, sonuçlar genellikle diğer yöntemlere göre daha iyidir (125).

- **Otolog epidermal hücre süspansiyonu transplantasyonu**

Alınan shave biyopsi örneği tripsin solüsyonunda bekletilerek epidermis ve dermis ayrıştırılır. Daha sonra keratinosit ve melanosit süspansiyonları elde edilir. Yüzeysel dermabrazyon, Er-YAG lazer, karbondioksit lazer veya kriyoterapi ile epidermisi penetre edilen alıcı bölgeye keratinosit ve melanosit süspansiyonları nakledilir. Bu yöntemin en önemli avantajı geniş alanların tedavi edilebilmesidir (127,128).

- **Kültüre otolog melanosit transplantasyonu**

Normal deriden elde edilen melanositler, büyüme faktörleri eklenmiş kültür ortamında in vitro olarak 15-30 gün boyunca bekletilir. Bu sayede elde edilen hücreler, çok büyük depigmente alanlara 1000-2000 melanosit/mm² uygulanabilir. Bu yöntemin en önemli dezavantajı pahalı olmasıdır (129,130).

c) Diğer Tedaviler

Vitiligo tedavisinde kullanılan bazı ajanların kesin etkinlikleri ve güvenilirlikleri henüz tam olarak aydınlatılmamış olabilir. Bu bölümde, yeni geliştirilmiş ve gelecekte umut verici tedavilerden bahsedilecektir.

- **Antioksidan tedaviler ve vitaminler**

Bu tedavilerin temeli, vitiligounun patogenezinde oksidatif stres teroisine dayanır. Yeterli çalışmalar olmayıp bazı doktorlar tarafından selenyum, metionin, takoferoller, C vitamini, B12 vitamini ve folik asit önerilir. Bir çalışmada antioksidan ve immünmodülatör özellikler taşıyan polypodium leucotomos bitkisi, dar bant UVB ve PUVA tedavisi ile kombinasyon halinde fototerapi etkililiğini artırabilir. Bu tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Antioksidan enzimler psödokatalaz gibi tedavide kullanılmıştır. Katalaz enzimi hidrojen peroksidi parçalayarak, melanositlerde ve keratinositlerde meydana gelen peroksidasyon kaynaklı hasarı önleyebilir. Psödokatalazın topikal uygulamasının oksidatif hasarı önlemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (131-133).

- **Mikropigmentasyon**

Bu yöntem, non allerjik demir oksit pigmentlerinin dermise uygulanmasına dayanır. Özellikle mevcut tedavilerle düşük repigmentasyon oranı görülen bölgelerde (kaş, dudak ve göz çevresi gibi) kullanılır. Özel bir cihaz ve steril iğneler kullanılarak deriye renk pigmentleri enjekte edilir (132-134).

- **Topikal vitamin d3 (kalsipotriol) analogları**

Melanositlerdeki 1,25-dihidroksi vitamin D3 reseptörlerine etki ederler. Bu analoglar, kalsiyum homeostazında rol oynar ve immünomodülasyon ile melanogenez stimülasyonu gibi etkilere sahiptirler. Kalsipotriol'un, özellikle tedavisi zor olan bölgelerde ve topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında etkili olduğu bulunmuştur (132-134).

- **Prostaglandin f2-alfa analogları**

Latanoprost ve bimatoprost, vitiligo tedavisinde kullanılan prostaglandin F2-alfa (PGF2- α) analoglarıdır. PGF2- α , COX-2 ve PGE-2'nin indüksiyonu yoluyla etki gösterir ve fototerapi ile kombine edildiğinde artan etkililiğiyle umut verici bir

terapötik seçenektir. Yan etkiler arasında periorbital hiperpigmentasyon ve kirpik uzaması bulunabilir (132-134).

- **Levamisol**

Levamisol, bir tetramizol izomeri olup, bir immünomodülatör ajan olarak bilinir. Vitiligo tedavisinde oral olarak alınan ve üst üste iki gün boyunca her gün 150 mg dozunun hastalığı kontrol altına aldığı ve repigmentasyonu desteklediği gözlemlenmiştir (132-134).

- **5-Florourasil (5-FU)**

Pirimidin analogu olan ve DNA replikasyonu için gerekli bir bileşen olan timidilat sentazı inhibe ederek etki gösteren 5-FU'nun, epitelizasyon sırasında epidermise geç eden foliküler melanositlerin aşırı uyarılmasıyla vitiligo lezyonlarının repigmentasyonunu sağladığı öne sürülmektedir (132-134).

d) Biyolojik Ajanlar

- **JAK-STAT İnhibitörleri**

Tofacitinib, ruxolitininib, baricitininib ve decernotininib gibi JAK-STAT inhibitörleri hücre içi etkileşim gösteren ve vitiligo tedavisinde kullanılan küçük moleküler ilaçlardır. Tofacitinib CD8 lenfosit aracılı melanosit yıkımını interferon gama sinyallemesine müdahale ederek durdurabilir. Günde iki kez oral 5-10 mg dozunda kullanıldığında repigmentasyon gösterilmiştir (135,136).

- **TNF- α İnhibitörleri**

TNF- α inhibitörlerinin melanosit yıkımını azaltabileceği ve melanosit kök hücre farklılaşmasını tetikleyebileceği düşünülmektedir. Ancak, bu inhibitörlerin vitiligo'da etkili olup olmadığı konusunda belirsizlik bulunmaktadır (137).

- **Rituksimab**

CD20 proteinine karşı bir monoklonal antikordur. B hücrelerini hedef alır. Vitiligo tedavisinde endikasyon dışı kullanılmaktadır. Melanosit sayısını artırabilir, lenfoid infiltrasyonları ve apoptotik belirteçleri azaltabilir (138).

e) Vitiligo İçin Umut Verici Tedaviler

Yeni tedavilerden topikal JAK inhibitörleri klinik etkinlik göstermiş olup vitiligo için FDA ve EMA onaylıdır. Oral JAK inhibitörleri upadacitinib ve povorcitinib (JAK1 inh), baracitinib (JAK1/2 inh) Şu anda devam eden faz II çalışmalarda test edilmektedir. Ritlecitinib (JAK3/TEC inh) 364 hastayı içeren bir faz II çalışmasında etkinlik göstermiştir. IL-15 veya reseptörü CD122'yi hedef alarak ciltte hafıza T hücrelerinin oluşumunu engellemeye yönelik klinik çalışmalar devam etmektedir (139).

Isı Çok proteini (HSP) 70i, hastalığın başlamasında kritik bir molekül gibi gürünmektedir. Klinik öncesi hayvan modellerinde gösterildiği gibi, HSP70i aktivitesini engellemek iyi bir strateji sunabilir. HSP70'i melanositlere sitotoksik etkisi olan dendritik hücreleri yönlendirir. Bu nedenle HSP70i'nin yapısını değiştirmek, vitiligo tedavisi için iyi bir hedef olabilir (139).

Sonuç olarak, vitiligo tedavisi hala birçok zorluk içermekte ve bir hastanın yaşam kalitesini ve beklentilerini karşılayan sistematik bir yaklaşım gerektirmektedir. Vitiligoda lezyonların yaygınlığı, hastanın yaşı, ek komorbiditelerin varlığı, hastalık aktivasyonu, Köbner fenomeni varlığı, hastanın fiziksel, ruhsal ve sosyoekonomik durumuna göre en uygun tedavi belirlenmelidir. Gelecekteki alışmalar hastalığın patofizyolojisi, genetiği ve mevcut tedavi seçenekleri hakkındaki bilgilerimizi daha da geliştirecektir (140), (Tablo 2.4.).

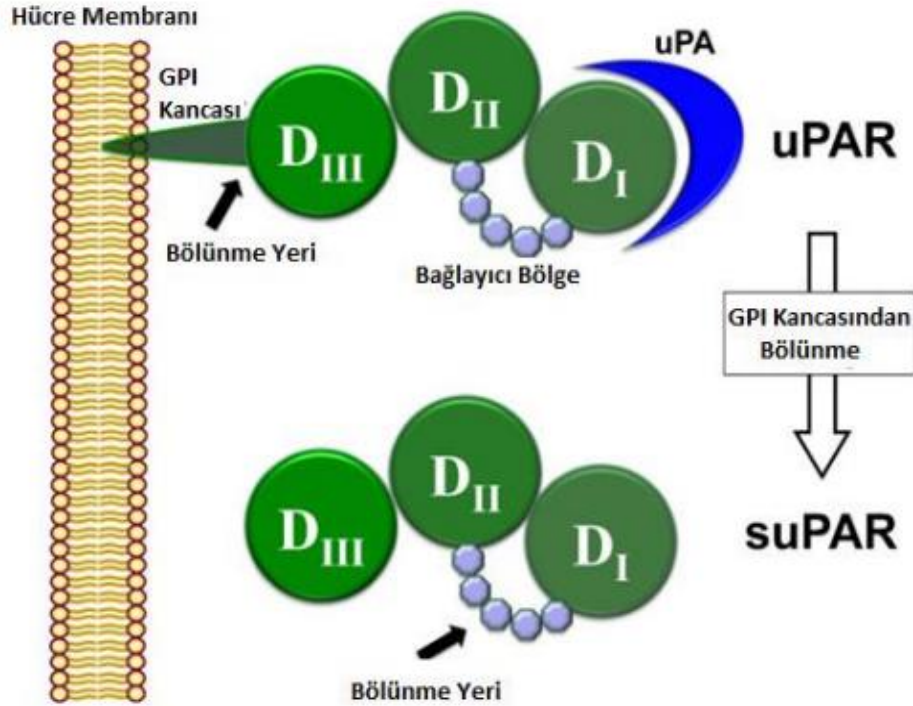
Tablo 2.4. Vitiligo tedavisinde kullanılan yöntemler.

Hedefler	Tedavi Amacı	Tedaviler	Mekanizma
JAK	İmmünosupresyon	Ruxolitib (JAK1/2), Tofacitinib (JAK1/3)	IFN- γ -CXCR3-CXCL9/10 aksının T hücreleri rekrütasyonu ve fonksiyonu için gerekli olan bozulması
IL-15	İmmünosupresyon ve TRM hücrelerinin eliminasyonu	IL ve CD122'ye karşı antikorlar	Kısa süreli tedavi, TRM tarafından IFN- γ üretimini inhibe eder ve uzun süreli tedavi, TRM'yi cilt lezyonlarından temizler.
Treg	Otoimmün efektörlerin baskılanması	Düşük doz IL-2	CD8+ T hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivasyonunu baskılamak için T düzenleyici hücre havuzunu artırma
HSP70i	Endojen doğuştan gelen immün aktivasyonun engellenmesi	Mutant DNA enjeksiyonları Plazmid HSP70i gen tedavisi	Endojen HSP70i tarafından doğuştan gelen immün aktivasyonunu tersine çevirir
NK/CD8 (NKG2D)	Endojen doğuştan gelen immün aktivasyonun engellenmesi	CD8+ T hücrelerinin sitolitik aktivitesini engeller	Anti-NKG2D tip II integral membran protein antikorları
CXCR3B	İlk melanosit apoptozunun önlenmesi	CXCR3B'ye karşı antikorlar	Melanositlerin apoptozunu ve T hücrelerinin aktivasyonunu inhibe eder
WNT yolu	Repigmentasyonun uyarılması	WNT agonistleri veya GSK3 β inhibitörleri	Melanosit kök hücrelerinin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve göçünü uyarır
Melanocortin 1 reseptör agonisti	Melanosit yenilenmesi	Afamelanotide	Melanosit kök hücrelerinin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve göçünü uyarır

2.2. Çözünür Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü (suPAR)

2.2.1. suPAR molekülünün yapısı ve düzenlenme mekanizması

suPAR, çözünür bir protein olup üç ana bölümden (DI, DII ve DIII) oluşur. Bu bölümlerden DIII, hücre membranına glikozil fosfatidilinositol (GPI) adı verilen bir bağ ile bağlanır. suPAR'ın yapısında DI bölümü ligand bağlanma alanıdır ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ile etkileşime girer. DII ve DIII bölümleri ise yapısal bütünlüğü sağlar ve hücre dışı matriksle (ECM) etkileşimde bulunur (Şekil 2.2.) suPAR, glikozilasyon adı verilen bir işlemle glukoz molekülleri eklenerek stabil hale getirilir ve biyolojik aktivitesi gerçekleşir. Tam uzunluktaki suPAR yaklaşık 55-60 kDa ağırlığındadır (141). uPAR, uPA'nın bağlanması esas olarak uPAR'ın DI domaininde gerçekleşir ve plazminojenin plazmine dönüşmesini katalize eder ve plazmin, çeşitli matriks metalloproteinazlarının (MMP' lerin) aktivasyonuna katılır. uPAR'ın ekspresyonu esas olarak bazal fibroblast büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, tümör nekroz faktörü, IL-1 β ve IL-6 gibi büyüme faktörleri ve pro-inflamatuar sitokinler tarafından düzenlenir ve suPAR'ın ana oluşumu, uPAR'ın plazma membranından kesilmesi ile sağlanır (142).



Şekil 2.2. suPAR molekülü yapısı (Yazar tarafından türkçeleştirilmiştir.)

suPAR, hücre migrasyonunda önemli bir rol oynar. İnflamasyon, enfeksiyona karşı immün yanıt, kanser invazyonu ve hasar sonrası dokunun yeniden şekillendirilmesi gibi süreçlerde kritik bir bileşendir. uPAR/uPA sistemi, migrasyon, kemotaksis ve adezyon mekanizmalarıyla doğrudan ilişkilidir. İnflamasyon sonucu artan kemotripsin, fosfolipaz C ve uPA gibi proteazlar hücre yüzeyinde dolaşıma uPAR salınmasına ve çözünebilir form olan suPAR oluşumuna neden olurlar (143).

suPAR, yaşla pozitif bir ilişki gösterirken, kadınlarda erkeklere göre hafif yüksek bulunmuştur. suPAR seviyeleri inflamatuvar proteazların seviyeleri hakkında bilgi verir. Yüksek suPAR seviyeleri immün aktivasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir ve çeşitli hastalıkların prognozunda önemli rol oynar.

2.2.2. suPAR'ın klinik kullanımı ve ilişkili hastalıklar

Daha önce çeşitli inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda yüksek suPAR seviyeleri gözlemlenmiştir. suPAR hem plazma hem de serumda kolayca tespit edilir ve ayrıca idrarda, beyin omurilik sıvısında ve tükürükte bulunur. suPAR'ın kan ve plazma seviyeleri in vitro ortamda tekrarlayan donma-çözülme döngülerinden sonra bile son derece stabil bulunmuştur. Bu nedenle klinikte biyobelirteç olarak kullanılabilir. Genel popülasyonda, suPAR seviyesi kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. suPAR seviyesi yaşla birlikte hafifçe artar ancak esas olarak yaşam tarzı ve risk faktörlerinden etkilenir. Yaşam tarzı faktörleri arasında sigara içmek, sağlıksız diyet ve fiziksel hareketsizlik sayılabilir. Alkol tüketimi ile suPAR arasındaki ilişki net değildir, ancak alkolik karaciğer hastalığı çok yüksek suPAR seviyelerine neden olur (144).

• Romatolojik ve Dermatolojik Hastalıklar

Yüz doksan sekiz SLE hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların serum suPAR seviyelerinde sağlıklı kontrollere göre belirgin bir artış tespit edilmiştir. Ayrıca, artmış suPAR seviyeleri ile organ hasarı arasında güçlü bir korelasyon gözlemlenmiştir (145). Toldi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 89 SLE hastasında kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış serum suPAR seviyeleri belirlenmiş ve bu durumun yüksek ve düşük hastalık aktivitesine sahip hastalar arasında ayırıcı tanıda

kullanılabileceği gösterilmiştir (146). Sistemik sklerozlu hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek plazma suPAR konsantrasyonları bildirilmiştir. Ayrıca suPAR'ın plazma seviyeleri, diffüz kutanöz sistemik sklerozlu hastalarda sınırlı kutanöz sistemik sklerozlu hastalardan daha yüksek olarak bildirilmiştir (146).

Behçet hastalığı olan 30 kişi ve 41 sağlıklı kişide Kurtipek ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, plazma suPAR düzeyleri hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, plazma suPAR konsantrasyonu ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon izlenmemiştir (147).

Benzer çalışmalar romatoid artrit (RA) hastaları üzerinde yapılmıştır. suPAR'ın, bir RA skorlama sistemi olan DAS28 hastalık remisyonunu yansıtsa bile, hastaların belirttiği klinik semptomlarla iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur. suPAR seviyeleri ayrıca sistemik skleroz'daki fibrotik aktiviteden kaynaklanan komplikasyonlarla da pozitif korelasyon göstermiştir. Başka bir çalışmada RA'li hasta grubunda suPAR ve c-reaktif protein seviyeleri arasında korelasyon izlenmiştir (146).

Psöriazis hastası 39 kişinin ve 30 sağlıklı kontrolün katıldığı bir çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında suPAR düzeyleri karşılaştırılmıştır. Psöriazis tanılı hastalarda suPAR seviyelerinde minimal artış gösterilmiş, daha kapsamlı bir çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (148). Türkiye'de 65 psöriazis hastası ve 50 sağlıklı kişinin katıldığı bir çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında suPAR seviyeleri açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Psöriazis hastalarının çoğunun hafif şiddetli olmasının buna neden olabileceği öne sürülmüştür (149). Atopik dermatit tanılı 21 hasta ve 18 kontrolün katıldığı bir çalışmada ise suPAR seviyeleri hasta ve kontrol grubu arasında benzer olarak sonuçlanmış olup daha kapsamlı ve geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (150).

- **Onkolojik ve Hematolojik Hastalıklar**

suPAR seviyeleri hücre göçü ve anjiyogenezdeki rolü nedeniyle çeşitli tümörlerde de incelenmiştir. Bir çalışmada, akut miyeloid lösemi (AML) olan 30 hastanın suPAR seviyeleri analiz edilmiş ve suPAR seviyesi 6,71 ng/mL'nin üzerinde

olduğunda ölüm riskinin yaklaşık olarak iki katına çıktığı bulunmuştur. Ayrıca, düşük suPAR seviyesine sahip hastaların, yüksek seviyelere sahip hastalara kıyasla tam remisyona olasığının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Benzer prognostik özellikli multipl miyelom, lenfoma, over, meme, mide, prostat, endometriyal, kolon ve hepatoselüler tümörlerde de ortaya konulmuştur (151).

Ek olarak, yüksek suPAR seviyeleri, lösemi hastalarının kemoterapi tedavisine yetersiz yanıtları ile ilişkilendirilmiş ve suPAR'ın kemoterapiye duyarlılığın tahmin edilmesindeki önemini vurgulamıştır.

Son olarak, 7 yıllık bir prospektif kohort çalışmada, önceden karaciğer hastalığı olan kişiler takip edilmiş ve suPAR'ın hepatoselüler karsinom (HCC) gelişim sıklığı ve zamanını izlemekte alfa-fetoprotein (AFP)'den üstün olduğunu belirlenmiştir (152).

- **Gastroenterolojik Hastalıklar**

Serum suPAR seviyeleri akut karaciğer yetmezliğinde (AKY) de incelenmiş ve nedenine bakılmaksızın (toksin kaynaklı, viral hepatit veya otoimmün) yükseldiği gösterilmiştir. suPAR seviyeleri, karaciğer fonksiyon belirteçleri ile (serum aspartat ve alanin aminotransferaz aktiviteleri) pozitif korelasyon göstermiştir (153,154).

Bir çalışmada, suPAR, akut pankreatit için prognostik skorlama sistemi olan BISAP (Temel Akut Pankreatit Şiddet İndeksi) ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılık göstermiştir. Ayrıca, suPAR mortaliteyi öngörmeye BISAP'tan daha üstün bulunmuştur (155).

suPAR, kronik karaciğer hastalıklarının tanısında, siroz gelişiminin tespitinde ve prognoz tahmin edilmesinde önemli bir belirteç olarak kabul edilir. Sirozun dekompanse döneminde suPAR düzeyleri daha yüksek tespit edilmiş, yüksek suPAR seviyesine sahip hastaların ölüm oranı ve transplantasyon ihtiyacının daha fazla olduğu belirlenmiştir (156,157).

- **Kardiyovasküler Hastalıklar**

Kardiyak semptomları olan hastalarda plazma ve aterosklerotik plaktaki suPAR seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca plaktaki suPAR düzeyindeki

artışın plağın yırtılma eğilimini artırdığı saptanmıştır. 25.000'den fazla bireyi kapsayan bir meta-analiz çalışması artmış suPAR seviyelerinin aterosklerotik süreçlerde olası bir nedensel etkiye işaret ettiğini göstermekte, bu durum da suPAR'ın önemini daha da vurgulamaktadır. ST segment yüksekliği olan miyokart enfarktüsünde suPAR'ın, mortalite ve tekrarlayan miyokard enfarktüsü için oldukça stabil bir plazma belirteci olduğu gösterilmiştir. Yüksek suPAR seviyeleri, non-ST segment elevasyonlu akut koroner sendromu şüphesi olan hastalarda daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, suPAR'ın aterosklerozdaki inflamatuvar durum ile ilişkilendirilmesi doğrultusunda, seviyeleri periferik arter hastalığı (PAH) varlığı ile korelasyon göstermiştir. Yüksek suPAR düzeyleri daha yüksek kardiyovasküler ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (158,159).

- **Renal Hasalıklar**

suPAR'ın kronik ve akut böbrek hastalıkları, böbrek fonksiyonlarının bozulması, diyabetik komplikasyonlar, ölüm ve hastanede kalış süreleri için bir risk göstergesi olduğu belirlenmiştir. Başka bir çalışmada fokal segmental glomerüloskleroz tanılı hastalarda suPAR seviyeleri yükselmiştir (160).

Diyabetik son organ hasarının önde gelen örneklerinden biri diyabetik nefropati (DN)'dir. DN, önemli bir sağlık sorunu ve son dönem böbrek hastalığının yaygın bir nedenidir. Yaygın uygulamada yaklaşan DN'yi taramak için idrar mikroalbüminüri kullanılır. İlginç bir şekilde, suPAR, başlangıç eGFR'si ayarlandıktan sonra bile tip 2 diyabet riski yüksek olan hastalarda mikroalbüminüri gelişimi ile korelasyon göstermiştir. Ayrıca, serum suPAR seviyeleri DN'nin şiddetiyle birlikte artmıştır (161).

suPAR, podosit (Glomerüler filtrasyon yapısına katılan hücre) fonksiyonunda önemli bir rol oynar ve üretimi, renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) bloke edilmesiyle engellenmiş görünmektedir. RAS blokajı, genellikle DN'nin önlenmesinde veya geciktirilmesinde hedeflenir. Günlük 300 mg irbesartan uygulamasından sonra, idrar suPAR seviyeleri önemli ölçüde azalmış, ancak serum seviyeleri etkilenmemiştir. Bu nedenle, genel olarak, suPAR, hastalık taraması, ilerlemesi veya iyileşmesi için bir biyomarker olarak kullanılabilir (162).

- **Enfeksiyöz Hastalıklar**

Genel olarak, suPAR seviyesinin enfeksiyöz hastalıklarda hafifçe yükseldiği görülmektedir ve incelenen tüm enfeksiyöz hastalıklarda yüksek suPAR seviyesi daha kötü bir prognozla ilişkilidir. Enfeksiyöz hastalıklarında suPAR'ın tanısal değeri zayıf olmakla birlikte, prognostik değeri bulunmaktadır.

HIV enfeksiyonu olan hastalarda, suPAR seviyesinin hafifçe yükseldiği ve hastalık evresi ile birlikte arttığı gösterilmiştir. HIV'de yapılan ilk suPAR çalışması, suPAR'ın HIV'in doğal ilerlemesinin prognozu açısından en az CD4 ve viral yük kadar güçlü bir marker olduğunu göstermiştir. Antiretroviral tedavi (ART), suPAR'da yaklaşık %17'lik bir azalmaya neden olur. Ancak, 5 yıllık tedaviden sonra bile hastaların suPAR seviyesi sağlıklı kontrollerden hala yüksektir. Tedavinin yan etkileri, daha yüksek suPAR seviyeleri ile ilişkilidir. Enfeksiyonun virolojik ve immünolojik etkileri ile olan korelasyonunun yanı sıra, suPAR seviyesi yaş, metabolik sendrom, sigara kullanımı ve düşük kas kütlesi ile de ilişkilidir. ART ile indüklenen viral baskılanma olan HIV hastalarında, suPAR, AIDS dışı olaylar komorbiditeleri (örneğin kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları) için üstün ve bağımsız bir belirleyicidir (163).

Hepatik fibrozis olan hepatit B hastalarında, hafif veya hiç fibrozis olmayan hastalara göre suPAR seviyesi yüksektir. Bu nedenle, suPAR, fibrozisi olan hepatit B hastalarını tanımlamak için faydalı olabilir (164). Hepatit C hastalarında suPAR seviyesi yüksektir ve fibrozisin şiddeti ile artar. suPAR'ın alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda da prognoz ile ilişkilendirildiğini gösteren verilerle desteklenmektedir (165).

Aktif tüberküloz (TB), suPAR seviyesinde önemli bir artışa neden olur. Yapılan bir çalışma, TB tedavisine başlanırken ölçülen suPAR seviyesinin, tedavi süresince mortalite için bir prognostik marker olduğunu göstermiştir. Bir aylık tedavi sonrasında suPAR seviyesindeki değişim de mortalite ile ilişkilendirilmiştir; suPAR seviyesinde azalma olmayan veya hatta artış yaşayan hastalar, tedavi sonrasında suPAR seviyesinde azalma yaşayan hastalardan daha kötü bir prognoza sahiptir (166).

Sıtma hastalığında, suPAR çocuklarda, yetişkinlerde ve hamile kadınlarda incelenmiştir. Çocuklarda, suPAR seviyesinde bir iki kat artış gözlemlenmiş ve etkili tedavi sonrasında 14 gün içinde normal seviyelere dönmüştür. Akut böbrek hasarı olan sıtma olan yetişkinlerde, suPAR böbrek hasarının ciddiyeti ile ilişkilendirilmiş ve diyalize ihtiyaç duyan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Sıtma ile enfekte hamile kadınlarda, yüksek suPAR seviyesi bebekte düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (167).

Menenjitli çocuklarda ve yetişkinlerde beyin omurilik sıvısında yüksek suPAR seviyesi, artmış mortalite ile gösterilmiştir. Pnömonili çocuklarda, suPAR enfeksiyonun ciddiyeti ve hastanede kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir. Sepsis ve ventilatörle ilişkili pnömoni olan yetişkinlerde, suPAR seviyesi güçlü ve bağımsız olarak negatif bir prognozla ilişkilendirilmiştir (168).

- **Endokrinolojik Hastalıklar**

Tip1 diyabet hastalarında, suPAR seviyeleri, diyabet komplikasyonlarının gelişimi ile ilgili bulunmuştur. Diabetes Care (2019) dergisinde yayımlanan bir çalışmada, 6 yıllık takip süresi içinde son dönem böbrek hastalığı gelişen 37 hastadan 36'sı en yüksek suPAR seviyesi saptanmıştır. En düşük suPAR seviyesi olan hastalar, böbrek komplikasyonlarının gelişimine karşı korunmuş görünüyordu. 2353 bireyi kapsayan 13,8 yıllık bir Danimarka çalışması, daha yüksek suPAR seviyelerine sahip bireylerin tip 2 diyabet geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Genel olarak, görünüşte sağlıklı bireylerin uzun bir süre boyunca izlenmesiyle, bu çalışma suPAR'ın, insülin direnci gelişmeden çok önce, tip 2 diyabet geliştirme riski olan hastaları tahmin etmek için kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca, suPAR'ın beta hücre defektlerine, insülin direncine ve diyabete yol açan erken bağışıklık ve inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynayabileceğini göstermektedir (169,170).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma 1 Ağustos 2023 ile 31 Mart 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

3.2. Hasta Seçimi

Araştırmanın kapsamını, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniğinde vitiligo nedeniyle takipli 12 yaş üstü hastalar oluşturdu. Kontrol grubuna ise kendisinde ve 1. ve/veya 2. derece yakınlarında vitiligo tanısı olmayan, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet grupları açısından benzer olan, enfeksiyon bulguları tespit edilmeyen ve tanı konmuş kronik inflamatuvar hastalığı olmayan 12 yaş üstü sağlıklı bireyler dahil edildi.

- **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1. 12 yaş üstü olmak
2. Dermatolojik muayene ve/veya klinik öykü ile vitiligo tanısı almış olmak
3. 1 Ocak 2018 ile 31 Mart 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniğinde takipli olmak

- **Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri**

1. 12 yaş altı olmak
2. Vitiligo yanında kronik inflamatuvar hastalığı düşündürecek genital aft, üveit, eritema nodozum, tedaviye dirençli papülopüstüler lezyon, tekrarlayan sulu-kanlı ishal, karın ağrısı, ateş şikayetleri olan.
3. Tanı konmuş kronik inflamatuvar hastalığı (kardiyak hastalık, göğüs hastalığı, renal hastalık, gastroenterolojik hastalık, romatolojik hastalık, malignite, aktif enfeksiyöz hastalık) olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Hastaların Klinik Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların sosyodemografik bilgileri, vitiligo tanısına yönelik klinik ve dermoskopik özellikleri ve laboratuvar tetkiklerine (CBC, CRP, B12, ANA, TSH, anti TPO) Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri medikal bilgi kayıt sistemi Nucleus programı üzerinden ulaşılarak Ek-1 de paylaşılan hasta veri toplama formuna kaydedilmiştir.

Hastaların adı-soyadı yerine hastaya spesifik kod kullanılmıştır. Hastaların cinsiyeti, yaşı, vitiligo başlangıç yaşı, hastalık süresi, deri fototipi, vitiligo tetikleyen faktörleri, bilinen dahili hastalıkları, bilinen dermatolojik, otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkları, vitiligo için kullanılan ilaçları, güneş maruziyeti öyküsü, ailesinde vitiligo öyküsü ve sigara kullanım durumu hasta veri toplama formuna kaydedilmiştir.

3.4. suPAR Seviyelerinin Değerlendirilmesi

suPAR ölçümü için 5 cc venöz kan örneği 8 saatlik açlık sonrası antikoagulanlı tüplere alındı. Alınan örnekler 10 dakika 4000 devirde santrifüj edilerek plazmaları ayrıldıktan sonra elde edilen serum örnekleri Ependorf tüplerine ayrılarak -20 °C buzdolabında analize kadar saklandı. Ependorf tüpleri analizden 1 gün önce -20 derece buzdolabından +4 derece buzdolabına aktarılarak serumların çözülmesi sağlandı. Plazma suPAR seviyelerinin ölçümü için Sinogeneclon Co., Ltd marka Human suPAR Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) kiti kullanıldı.

3.5. Vitiligo Hastalık Aktivitesi Skoru (VIDA)

Vitiligo hastalık aktivitesini değerlendiren altı dereceli bir ölçektir. VIDA skoru, “+4 = son 6 haftadır aktif, +3 = son 3 aydır aktif, +2 = son 6 aydır aktif, +1 = son 1 yıldır aktif, 0 = son 1 yıldır stabil, -1 = son 1 yıldır stabil ve spontan repigmentasyon var” şeklinde değerlendirilmektedir. Yüksek skor hastalığın aktif olduğuna işaret etmektedir.

3.6. Dijital Dermoskopik Görüntüleme Protokolü

Dermoskopik olarak vitiligoda keskin sınır, pigmente ağı, perilezyonel hiperpigmentasyon ve perifoliküler pigmentasyonun varlığında, yanı sıra konfetti benzeri depigmentasyon lezyonları ve Köbner fenomeni olmaması durumunda stabil kabul edilir. 'BPLeFoSK kriterleri'ni kullanarak 1,5 veya daha fazla puan elde edilmesi, bir vitiligo lezyonunun stabilitesini gösterir (148).

3.7. Hasta Takip Form

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve medikal bilgileri, vitiligonun ortaya çıkmasında rol oynayabilecek tetikleyiciler, aile hikayesi, hastanın deri fototipi ve dermatolojik muayene bulguları, VIDA skorları, dermoskopik özellikleri ve laboratuvar tetkikleri takip formu Ek 2'de izlenmektedir.

3.8. Analiz

Hastaların poliklinik başvuruları sırasında uygun dermatolojik muayeneleri yapıldı ve vitiligo hastalarında rutin başvuru sırasında istenen tam kan tetkiki, serum B12 vitamini, ANA, CRP, TSH ve anti TPO laboratuvar tetkikleri istendi. Hastaların kan verme işlemi sırasında çalışmamız için serum suPAR seviyeleri ölçülmek üzere sarı kapaklı jelli tüpe ekstra kan alındı. Kontrol grubundan da suPAR serum ölçümü için sarı kapaklı jelli tüpe kan alındı.

- **Kullanılan malzeme ve cihazlar**

- 1) Sarı kapaklı jelli tüp

- 2) Ependorf tüpü

- 3) 2 adet Sinogeneclon Co., Ltd marka Human suPAR Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) kiti, 96 yuvacıklı (mikro ELISA tablası, referans standart, konsantre Avidin-Horse Radish peroksidaz (HRP) konjugatı, dilüent, konsantre yıkama solüsyonu, substrat reaktifi, stop solüsyonu), (Ölçüm aralığı: 12-360 pg/mL, Duyarlılık: 3 pg/mL).

- 4) Soğuk santrifüj cihazı

- 5) Otomatik yıkama cihazı

6) Spektrofotometre okuyucu

7) -20 °C buzdolabı

3.9. İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler IBM® SPSS sürüm 27.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları χ^2 veya Fisher Exact testleri kullanılarak yapıldı. Non-parametrik sürekli değişkenlerde 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, 3 veya üzeri bağımsız grup karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testinden yararlandı. En az biri normal dağılım göstermeyen iki sürekli değişken arasındaki korelasyon katsayısı ve anlamlılık düzeyi Spearman testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

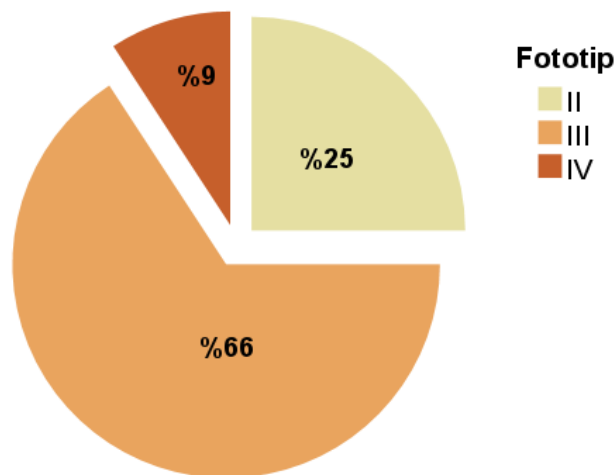
3.10. Etik Kurul Onayı

“Viteligolu hastalarda çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü seviyesinin incelenmesi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi ” başlıklı tez çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2023/05-32 karar numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız SBA23/136 proje koduyla Türk Dermatoloji Derneği Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Grubunun Demografik Ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen toplam 76 vitiligo hastasının [40 (%52,6) kadın ve 36 (%47,4) erkek] ortanca yaşı 40 (13-60) yıl idi. Hastaların vücut ağırlığı ortalaması $75,6 \pm 15,9$ kg, boy ortalaması $170,1 \pm 9,3$ cm, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması ise $26,0 \pm 4,6$ kg/m² idi. On sekiz (%23,7) hastanın sigara kullanım öyküsü vardı. On dokuz (%25) hasta tip 2, 50 (%65,8) hasta tip 3, 7 (%9,2) hasta ise tip 4 fototipe sahipti (Şekil 4.1.). Yirmi beş (%32,9) hastanın birinci derece yakınında vitiligo tanısı vardı. Toplam 24 (%31,6) hastanın en az bir otoimmün hastalığı mevcuttu. On dört (%18,4) hastada otoimmün tiroidit, 8 (%10,5) hastada tip 1 diabetes mellitus, 10 (%13,2) hastada ise diğer otoimmün hastalık tanısı vardı (Tablo 4.1.).



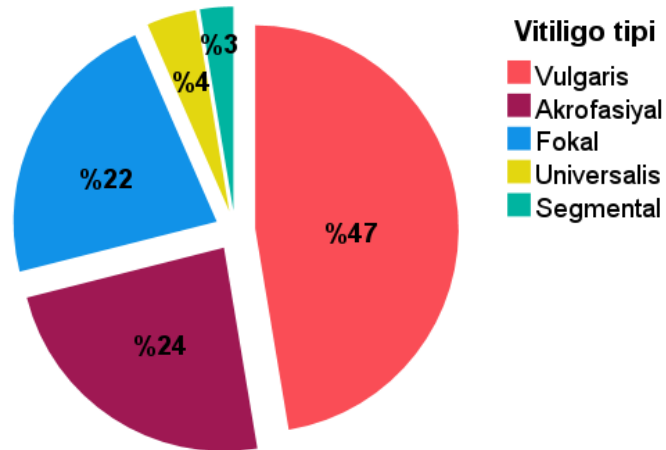
Şekil 4.1. Vitiligo hastalarının deri fototileri dağılımı (n=76).

Tablo 4.1. Vitiligo hastalarının demografik ve temel klinik özellikleri.

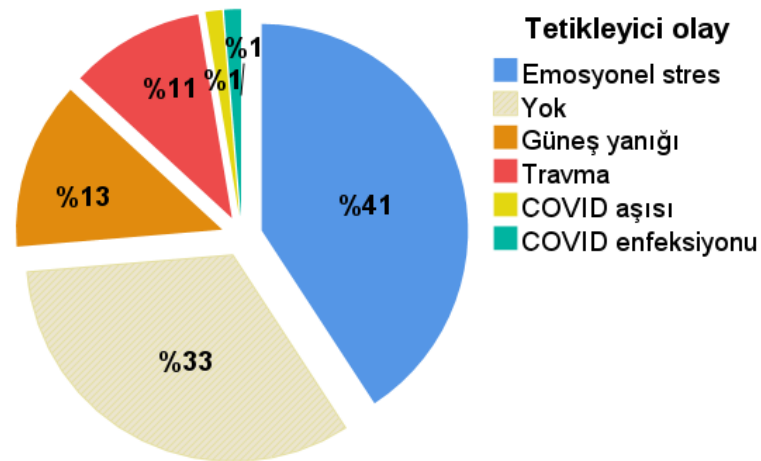
Özellikler	Sıklık (%), n=76
Yaş, ortanca (min-maks), yıl	40 (13-60)
Cinsiyet	
Kadın	40 (52,6)
Erkek	36 (47,4)
Vücut ağırlığı, ortalama±SS, kg	75,6±15,9
Boy, ortalama±SS, cm	170,1±9,3
Vücut kitle indeksi, ortalama±SS, kg/m ²	26,0±4,6
Sigara kullanımı	18 (23,7)
Fototip	
II	19 (25)
III	50 (65,8)
IV	7 (9,2)
Birinci derece akrabada vitiligo tanısı	25 (32,9)
Otoimmün hastalık	24 (31,6)
Otoimmün tiroidit	14 (18,4)
Tip 1 diabetes mellitus	8 (10,5)
Diğer	10 (13,2)

SS: standart sapma.

Hastaların ortanca tanı yaşı 27 (1-50) yıl, ortanca hastalık süresi 9,5 (0,4-36) yıl idi. Yirmi altı (%34,2) hasta 20 yaş altında, 17 (%22,4) hasta 20-29 yaş arası, 18 (%23,7) hasta 30-39 yaş arası, 15 (%19,7) hasta ise 40 yaş veya üzerinde tanı almıştı. En sık rastlanan vitiligo tipi jenerlize vitiligo olup 36 (%47,4), diğerleri sırası ile, akrofasiyal 18 (%23,7), fokal 17 (%22,4), universal 3 (%3,9) ve segmental 2 (%2,6) vitiligo idi (Şekil 4.2.). Hastalık gelişiminde rolü olduğu düşünülen tetikleyici olay 31 (%40,8) hastada emosyonel stres, 10 (%13,2) hastada güneş yanığı, 8 (%10,5) hastada travma, 1 (%1,3) hastada COVID-19 enfeksiyonu, 1 (%1,3) hastada ise COVID-19 aşısı idi (Şekil 4.3.). Yirmi beş (%32,9) hastada hastalığı başlatıcı herhangi bir tetikleyici olay yoktu.

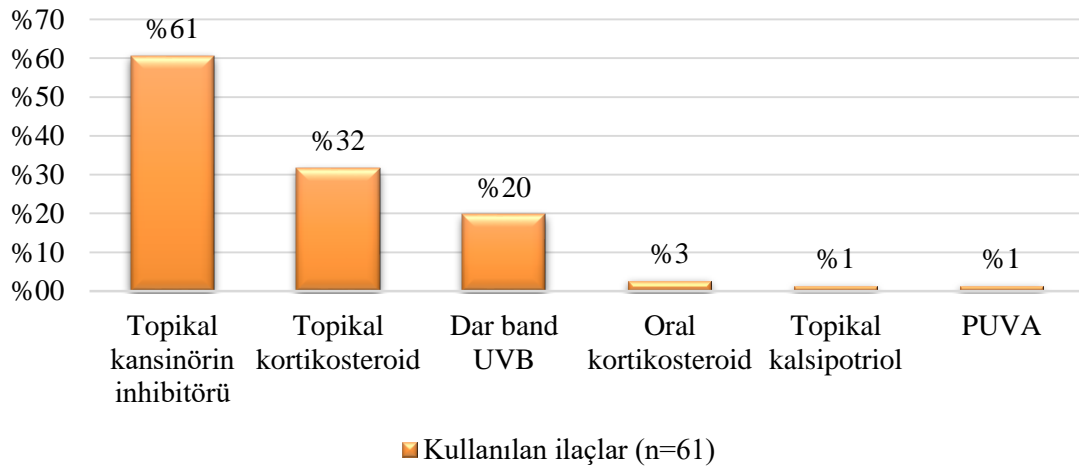


Şekil 4.2. Vitiligo tipleri (n=76).



Şekil 4.3. Vitiligo gelişiminde rolü olduğu düşünülen tetikleyici olaylar (n=76).

Hastalık vücut yüzeyinin ortanca %4'ünü` (1-99) etkilemişti. Ortanca VIDA puanı 0 (-1-4), ortanca BPLeFoSK puanı ise 1,5 (-2,5-4) saptandı. VIDA puanı ile hastalık başlangıç yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmaz iken ($r=-0,165$, $p=0,155$), hastalık süresi ile VIDA puanı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,302$; $p=0,008$). Toplam 61 (%80,3) hasta ilaç kullanmakta olup, ortanca ilaç kullanım süresi 6 ay (1-46) bulundu. Uygulanan tedaviler, sıklık sırası ile, topikal kalsinörin inhibitörleri (%60,5), topikal kortikosteroidler (%31,6), dar band UVB (%19,7), oral kortikosteroidler (%2,6), topikal kalsipotriol (%1,3) ve PUVA (%1,3) idi (Şekil 4.4.). Tedavi alan 61 hastadan 22'si (%36,1) tedaviden fayda görmüştü (Tablo 4.2.).



Şekil 4.4. Vitiligo hastalarının kullandığı ilaçlar (n=61).

Tablo 4.2. Vitiligo hastalığına ait klinik özellikler.

Özellikler	Sıklık (%), n=76
Tanı yaşı, ortalanca (min-maks), yıl	27 (1-50)
Hastalık süresi, ortalanca (min-maks), yıl	9,5 (0,4-36)
Vitiligo tipi	
Jeneralize	36 (47,4)
Akrofasiyal	18 (23,7)
Fokal	17 (22,4)
Universal	3 (3,9)
Segmental	2 (2,6)
Tetikleyici olay	
Emosyonel stres	31 (40,8)
Yok	25 (32,9)
Güneş yanığı	10 (13,2)
Travma	8 (10,5)
COVID-19 enfeksiyonu	1 (1,3)
COVID-19 aşısı	1 (1,3)
Tutulan vücut yüzeyi, ortalanca (min-maks), %	4 (1-99)
VIDA puanı, ortalanca (min-maks)	0 (-1-4)
BPLeFoSK puanı, ortalanca (min-maks)	1,5 (-2,5-4)
İlaç kullanımı	61 (80,3)
Topikal kalsinörin inhibitörü	46 (60,5)
Topikal kortikosteroid	25 (31,6)
Dar band UVB	15 (19,7)
Oral kortikosteroid	2 (2,6)
Topikal kalsipotriol	1 (1,3)
PUVA	1 (1,3)
İlaç kullanım süresi, ortalanca (min-maks), ay, n=61	6 (1-46)
Tedaviden fayda görme, n=61	22/61 (36,1)

COVID-19: Koronavirüs hastalığı – 2019, SS: standart sapma, VIDA: vitiligo hastalık aktivitesi.

Dermatolojik muayenede 13 (%17,1) hastada Köbner fenomeni, 3 (%3,9) hastada halo bulgusu, 16 (%21,1) hastada prematüre saç beyazlaması, 32 (%42,1) hastada perifoliküler hiperpigmentasyon, 32 (%42,1) hastada perilezyonel hiperpigmentasyon, 30 (%39,5) hastada intralezyonel eritem, 21 (%27,6) hastada perifoliküler depigmentasyon, 14 (%18,4) hastada trikrom patern, 20 (%26,7) hastada lökotişi, 14 (%18,4) hastada yıldız patlaması bulgusu, 25 (%33,3) hastada kuyruklu yıldız bulgusu, 13 (%17,1) hastada mikro Köbner paterni, 17 (%22,4) hastada konfetti bulgusu, 57 (%75) hastada keskin sınır, 38 (%50) hastada pigment ağı tespit edildi (Tablo 4.3.). Köbner fenomeni olan ve olmayan hastaların ortanca yaşları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,918$). Köbner fenomeni görülen hastaların %61,5'inde birinci derece akrabalarda vitiligo öyküsü varken, Köbner fenomeni olmayan hastalarda bu oran %27 saptandı ($p=0,024$). Köbner fenomeni saptanan hastaların ortanca VIDA puanı Köbner fenomeni saptanmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu [1 (-1-4) vs. 0 (-1-3), $p=0,015$]. Halo nevüs veya prematüre saç beyazlaması varlığına göre ortanca VIDA puanında farklılık izlenmedi (sırası ile, $p=0,595$ ve $p=0,581$).

Tablo 4.3. Dermatolojik ve dermaskopik muayene bulguları.

Bulgular	Sıklık (%), n=76
Köbner fenomeni	13 (17,1)
Halo bulgusu	3 (3,9)
Prematüre saç beyazlaması	16 (21,1)
Perifoliküler hiperpigmentasyon	32 (42,1)
Perilezyonel hiperpigmentasyon	32 (42,1)
İntralezyonel eritem	30 (39,5)
Perifoliküler depigmentasyon	21 (27,6)
Trikrom	14 (18,4)
Lökotişi	20 (26,7)
Yıldız patlaması	14 (18,4)
Kuyruklu yıldız	25 (33,3)
Konfetti benzeri depigmente	17 (22,4)
Keskin sınır	57 (75)
Pigment ağı	38 (50)

4.2. Hasta ve kontrol grubunun suPAR ve laboratuvar değerleri

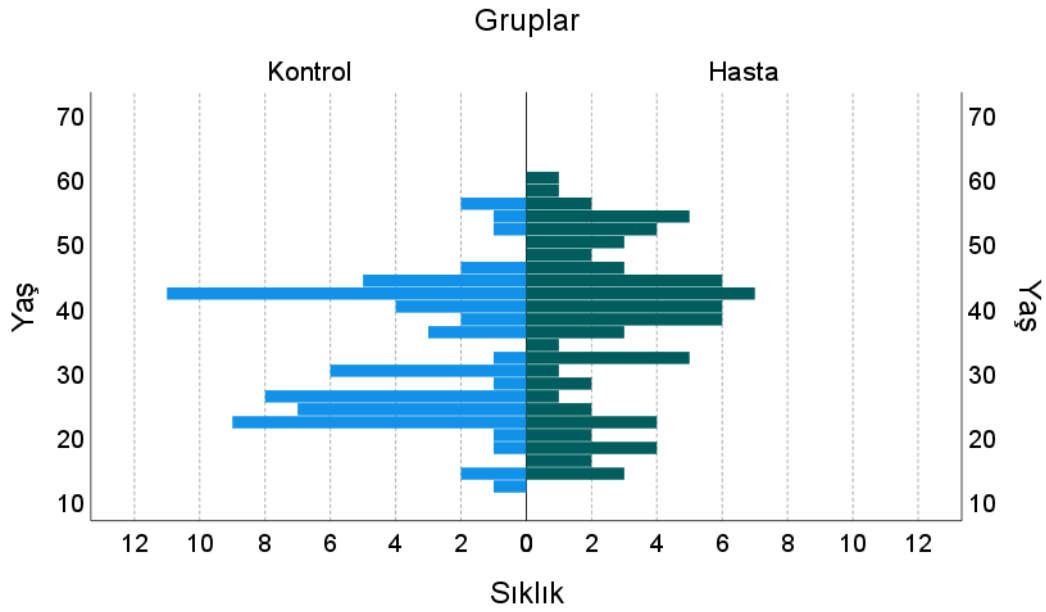
Hastaların ortalama hemoglobin düzeyi $14,2 \pm 1,9$ g/dL, lökosit sayısı $7,2 \pm 2,1 \times 10^3/\text{mcL}$, açlık glukoz seviyesi $87,7 \pm 17,4$ mg/dL saptandı. Ortanca serum B12 vitamini düzeyi 225 (98-1500) ng/L, tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyi 1,9 (0,04-18,9) mIU/L, anti-tiroid peroksidaz (TPO) düzeyi 1 (0,3-2984) IU/mL, c-reaktif protein (CRP) düzeyi ise 3,1 (3,1-27) mg/L ölçüldü. Elli iki (%68,4) hastada anti-nükleer antikor (ANA) pozitif bulundu (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Hastaların laboratuvar bulguları.

Laboratuvar parametreleri	Bulgular	Normal değer
Hemoglobin, ortalama \pm SS, g/dL	$14,2 \pm 1,9$	♂ 13,5-17,5; ♀ 11,9-15
Lökosit, ortalama \pm SS, $\times 10^3/\text{mcL}$	$7,2 \pm 2,1$	4-10
Glukoz, ortalama \pm SS, mg/dL	$87,7 \pm 17,4$	70-100
B12 vitamini, ortanca (min-maks), ng/L	225 (98-1500)	126-590
TSH, ortanca (min-maks), mIU/L	1,9 (0,04-18,9)	0,38-5,33
Anti TPO, ortanca (min-maks), IU/mL	1 (0,3-2984)	0-9
ANA pozitifliği, n (%)	52 (68,4)	Negatif
CRP, ortanca (min-maks), mg/L	3,1 (3,1-27)	0-5

ANA: anti-nükleer antikor, CRP: c-reaktif protein, TPO: tiroid peroksidaz, TSH: tiroid uyarıcı hormon, SS: standart sapma.

Çalışmamızda vitiligo hastalarının (n=76) ortanca serum soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) düzeyi sağlıklı kontrol grubu (n=68) ile karşılaştırıldı. Kontrol grubunun ortanca yaşı vitiligo hastalarına göre düşüktü [30 (12-56) yıl vs. 40 (13-60) yıl, $p=0,031$; Şekil 4.5.]. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,570$). Vitiligo hastalarının ortanca suPAR düzeyi 2470 (1761-11376) pg/mL, kontrol grubunun ortanca suPAR düzeyi ise 2943 (1756-13592) pg/mL saptandı ($p<0,001$; Tablo 4.5.).



Şekil 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılım piramidi.

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet ve suPAR değeri açısından karşılaştırılması.

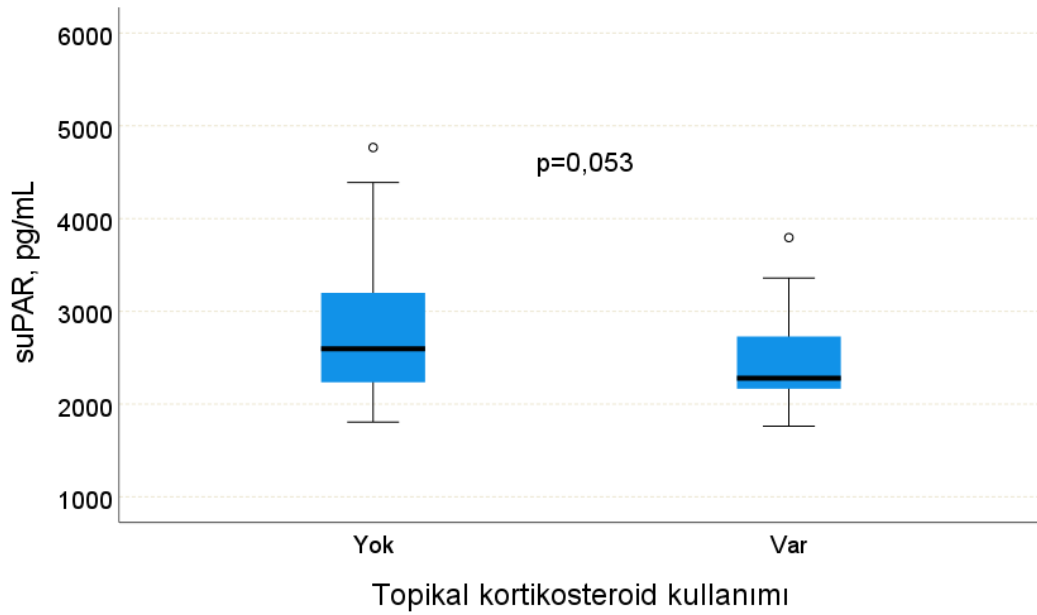
Parametreler	Gruplar		p değeri
	Hasta, n=76	Kontrol, n=68	
Yaş, ortanca (min-maks), yıl	40 (13-60)	30 (12-56)	0,031
Kadın cinsiyet	40 (52,6)	39 (57,4)	0,570
suPAR ortanca (min-maks), pg/mL	2470 (1761-11376)	2943 (1756-13592)	0,154

suPAR: soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü.

Çalışmamızda vitiligo hastalarının demografik ve klinik özelliklerine göre ortanca serum suPAR düzeyleri karşılaştırıldı. Cinsiyet ($p=0,578$), sigara kullanımı ($p=0,946$), fototip ($p=0,405$), otoimmün hastalık varlığı ($p=0,247$), otoimmün tiroidit varlığı ($p=0,441$), tip 1 diabetes mellitus varlığı ($p=0,397$), ANA pozitifliği ($p=0,230$), vitiligo tipi ($p=0,537$), tetikleyici olay türü ($p=0,859$), ilaç kullanımı ($p=0,201$), topikal kalsinörin inhibitörü kullanımı ($p=0,996$) veya dar band UVB uygulaması ($p=0,497$) ile serum suPAR seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ANA pozitif saptanan hastalarda ortanca suPAR düzeyi ANA negatif gruba göre yüksek izlense de, fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı [2481 (1774-11376) pg/mL vs. 2353 (1761-6394) pg/mL, $p=0,230$]. Benzer şekilde, diabetes mellitus tanılı hastaların ortanca suPAR düzeyi diabetes mellitus tanısı olmayanlara göre yüksek görülse de, fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı [2728 (1871-3560) pg/mL vs. 2436 (1761-11376) pg/mL, $p=0,397$].

Topikal kortikosteroid kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre ortalama suPAR düzeyinin daha düşük olduğu dikkat çekse de, fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı [2279 (1761-3794) pg/mL vs. 2596 (1805-11376) pg/mL, $p=0,053$; Şekil 4.6.]. Benzer şekilde, ilaçlardan fayda gören hastaların ortalama suPAR düzeyi fayda görmeyen hastalara göre düşük izlense de, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,060$; Tablo 4.6.).



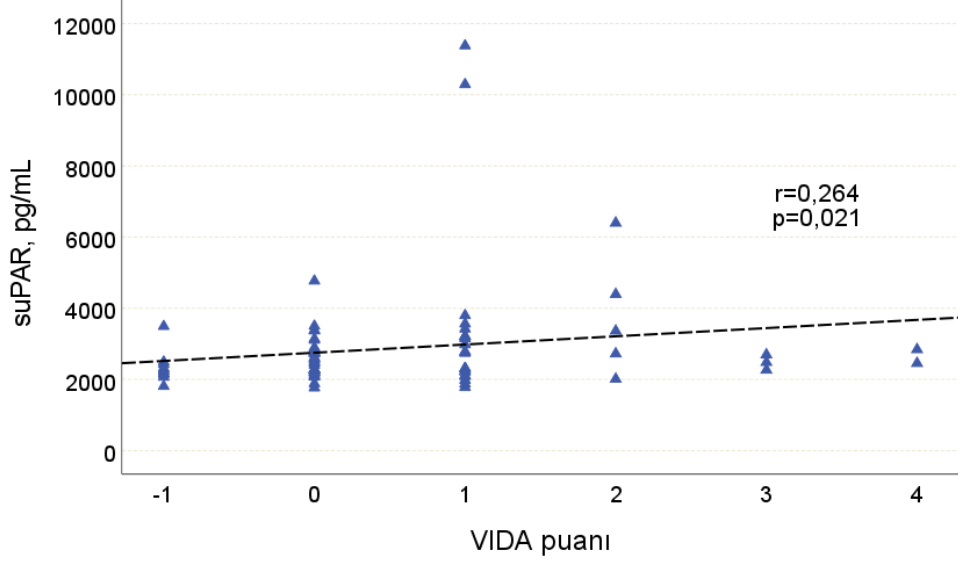
Şekil 4.6. Topikal kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama serum suPAR seviyelerinin karşılaştırılması.

Tablo 4.6. Vitiligo hastalarının demografik ve klinik özelliklerine göre ortanca suPAR değerlerinin karşılaştırılması.

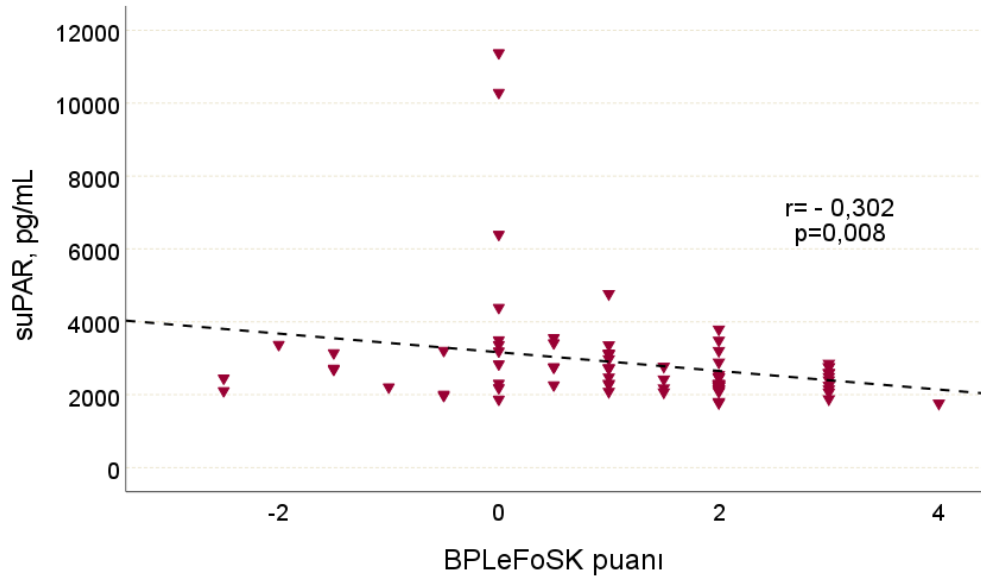
Özellikler	Gruplar	suPAR ortanca (min-maks), pg/mL	p değeri
Cinsiyet	Kadın Erkek	2481 (1774-11376) 2443 (1761-4766)	0,578
Sigara kullanımı	Yok Var	2488 (1761-11376) 2355 (1805-4390)	0,946
Fototip	II III IV	2271 (1761-11376) 2488 (1774-6394) 2269 (1805-2584)	0,405
Otoimmün hastalık	Yok Var	2310 (1761-11376) 2596 (1871-10289)	0,247
Otoimmün tiroidit	Yok Var	2457 (1761-11376) 2598 (1871-10289)	0,441
Tip 1 diabetes mellitus	Yok Var	2436 (1761-11376) 2728 (1871-3560)	0,397
ANA	Negatif Pozitif	2353 (1761-6394) 2481 (1774-11376)	0,230
Vitiligo tipi	Vulgaris Akrofasiyal Fokal	2468 (1761-10289) 2456 (1805-3489) 2464 (1879-11376)	0,537
Tetikleyici olay	Travma Emosyonel stres Güneş yanığı Yok	2443 (1761-3794) 2490 (1879-11376) 2340 (2063-3489) 2608 (1774-10289)	0,859
İlaç kullanımı	Yok Var	2855 (2081-4766) 2422 (1761-11376)	0,201
Topikal KNİ	Yok Var	2355 (1761-4766) 2488 (1774-11376)	0,996
Topikal kortikosteroid	Yok Var	2596 (1805-11376) 2279 (1761-3794)	0,053
Dar band UVB	Yok Var	2490 (1761-11376) 2306 (1774-6394)	0,497
Tedaviden fayda görme	Yok Var	2485 (1761-11376) 2270 (1774-3489)	0,060

ANA: anti-nükleer antikor, KNİ: kalsinörin inhibitörü, suPAR: soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü.

Vitiligo hastalarında yaş ($p=0,917$), VKİ ($p=0,708$), tanı yaşı ($p=0,420$), hastalık süresi ($p=0,076$), tutulan vücut yüzey alanı ($p=0,564$) veya ilaç kullanım süresi ($p=0,222$) ile suPAR düzeyi arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (Tablo 4.7.). VIDA puanı ile serum suPAR düzeyi arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon olduğu gösterildi ($r=0,264$; $p=0,021$; Şekil 4.7.). suPAR düzeyinin BPLeFoSK puanı ile negatif yönde korele olduğu ortaya konuldu ($r= - 0,302$; $p=0,008$; Şekil 4.8.).



Şekil 4.7. VIDA puanı ile serum suPAR düzeyi arasında korelasyon analizi.



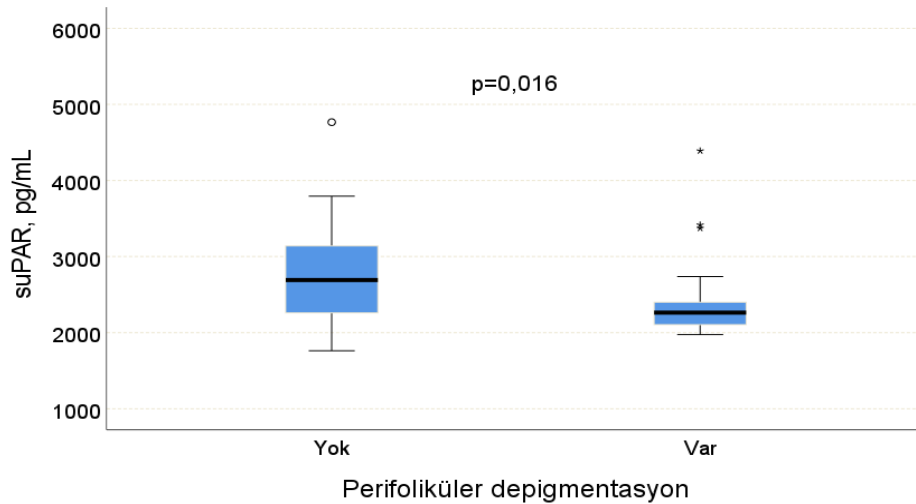
Şekil 4.8. BPLeFoSK puanı ile serum suPAR düzeyi arasında korelasyon analizi.

Tablo 4.7. Vitiligo hastalarında demografik ve klinik özelliklerle suPAR değeri arasında korelasyon analizi.

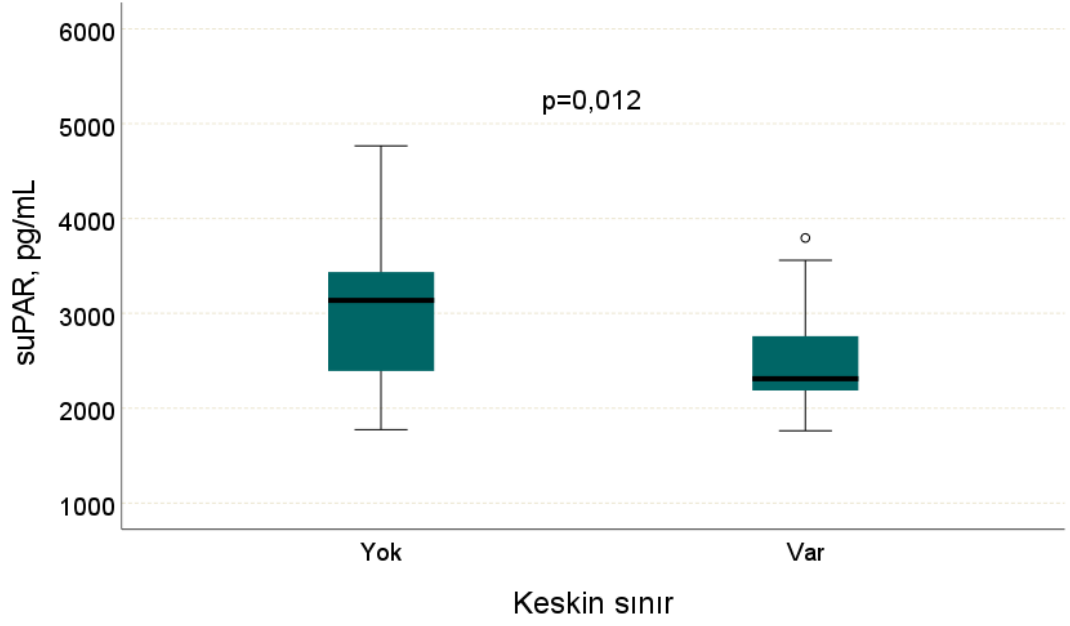
Özellikler	r, korelasyon katsayısı	p değeri
Yaş	0,013	0,917
Vücut kitle indeksi	0,044	0,708
Tanı yaşı	0,094	0,420
Hastalık süresi	- 0,205	0,076
Tutulan vücut yüzeyi	0,067	0,564
VIDA puanı	0,264	0,021
BPLeFoSK puanı	- 0,302	0,008
İlaç kullanım süresi	- 0,159	0,222

suPAR: soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü, VIDA: vitiligo hastalık aktivitesi.

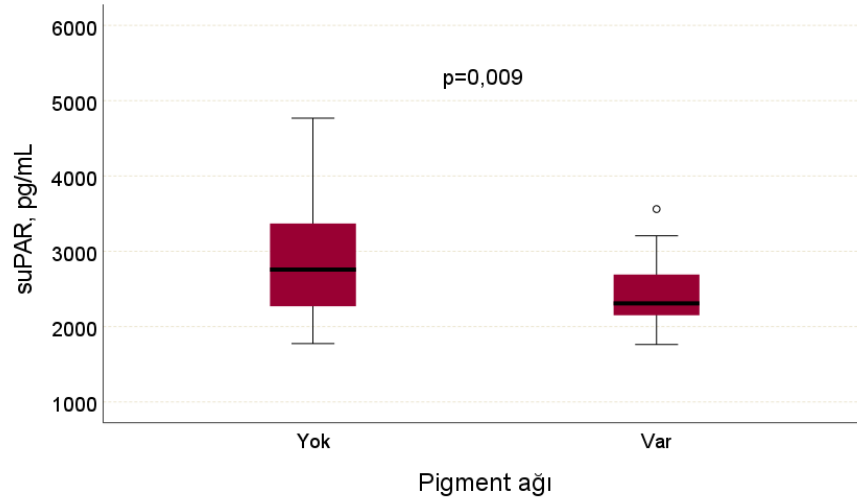
Çalışmamızda vitiligo hastalarının dermatolojik muayene bulguları ile serum suPAR düzeyi arasında ilişki Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Köbner fenomeni ($p=0,619$), halo bulgusu ($p=0,397$), prematüre saç beyazlaması ($p=0,393$), perifoliküler hiperpigmentasyon ($p=0,406$), perilezyonel hiperpigmentasyon ($p=0,211$), intralezyonel eritem ($p=0,545$), trikrom patern ($p=0,117$), lökotrişi ($p=0,715$), yıldız patlaması bulgusu ($p=0,925$), kuyruklu yıldız bulgusu ($p=0,345$), mikro Köbner paterni ($p=0,252$) veya konfetti bulgusu ($p=0,876$) varlığı ile ortalama suPAR düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.8.). Perifoliküler depigmentasyon saptanan hastaların ortalama suPAR düzeyi perifoliküler depigmentasyon saptanmayan hastalara göre anlamlı düzeyde düşük izlendi [2262 (1973-4390) pg/mL vs. 2691 (1761-11376) pg/mL, $p=0,016$; Şekil 4.9.]. Benzer şekilde, keskin sınır ($p=0,012$) ve pigment ağsı ($p=0,009$) varlığı da daha düşük suPAR seviyeleri ile ilişkili bulundu (Şekil 4.10. ve 4.11.).



Şekil 4.9. Dermatolojik muayenede perifoliküler depigmentasyonu olan ve olmayan vitiligo hastalarının ortalama serum suPAR düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.10. Dermatolojik muayenede keskin sınır olan ve olmayan vitiligo hastalarının ortanca serum suPAR düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.11. Dermaskopik muayenede pigment ağı olan ve olmayan vitiligo hastalarının ortanca serum suPAR düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 4.8. Vitiligo hastalarının dermatolojik muayene bulguları varlığına göre ortanca suPAR değerlerinin karşılaştırılması.

Bulgular	Gruplar	suPAR ortanca (min-maks), pg/mL	p değeri
Köbner fenomeni	Yok Var	2464 (1761-11376) 2477 (2008-3144)	0,619
Halo bulgusu	Yok Var	2477 (1761-10289) 2450 (2422-11376)	0,397
Prematüre saç beyazlaması	Yok Var	2477 (1774-11376) 2438 (1761-3359)	0,393
Perifoliküler hiperpigmentasyon	Yok Var	2366 (1805-6394) 2588 (1761-11376)	0,406
Perilezyonel hiperpigmentasyon	Yok Var	2481 (1805-11376) 2411 (1761-4766)	0,211
İntralezyonel eritem	Yok Var	2457 (1805-10289) 2481 (1761-11376)	0,545
Perifoliküler depigmentasyon	Yok Var	2691 (1761-11376) 2262 (1973-4390)	0,016
Trikrom patern	Yok Var	2411 (1761-11376) 2979 (1973-10289)	0,117
Lökotrişi	Yok Var	2477 (1774-10289) 2443 (1761-11376)	0,715
Yıldız patlaması bulgusu	Yok Var	2470 (1761-11376) 2580 (1774-6394)	0,925
Kuyruklu yıldız bulgusu	Yok Var	2488 (1761-11376) 2310 (1774-4390)	0,345
Köbner paterni	Yok Var	2422 (1761-6394) 2720 (1871-11376)	0,252
Konfetti bulgusu	Yok Var	2464 (1761-11376) 2691 (1973-3560)	0,876
Keskin sınır	Yok Var	3135 (1774-10289) 2310 (1761-11376)	0,012
Pigment ağı	Yok Var	2756 (1774-11376) 2308 (1761-10289)	0,009

suPAR: soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü.

Vitiligo hastalarında serum suPAR düzeyi ile diğer laboratuvar bulguları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Hemoglobin düzeyi ($p=0,463$), lökosit sayısı ($p=0,146$), açlık glukoz düzeyi ($p=0,628$), B12 vitamini düzeyi ($p=0,602$), TSH düzeyi ($p=0,287$), anti-TPO düzeyi ($p=0,798$) veya CRP düzeyi ($p=0,208$) ile serum suPAR düzeyi arasında anlamlı korelasyon olmadığı gösterildi (Tablo 4.9.). Lökosit sayısı ve CRP düzeyi ile suPAR düzeyi arasında pozitif korelasyon dikkat çekse de, ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırası ile, $p=0,146$; $p=0,208$). Serum CRP düzeyi normalden yüksek olan hastalarda ($n=8$)

ortanca suPAR düzeyi [3175 (1761-11376) pg/mL] serum CRP düzeyi normal olan hastalara (n=68) göre [2457 (1805-10289) pg/mL] yüksek bulunmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,467).

Tablo 4.9. Vitiligo hastalarında laboratuvar bulgularla suPAR değeri arasında korelasyon analizi.

Özellikler	r, korelasyon katsayısı	p değeri
Hemoglobin	- 0,086	0,463
Lökosit	0,170	0,146
Glukoz	0,056	0,628
B12 vitamini	0,061	0,602
TSH	- 0,124	0,287
Anti TPO	- 0,030	0,798
CRP	0,146	0,208

CRP: c-reaktif protein, suPAR: soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü, TPO: tiroid peroksidaz, TSH: tiroid uyarıcı hormon.

5. TARTIŞMA

Vitiligo, edinsel ya da kalıtsal olabilen, sık rastlanılan, ilerleyici ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen bir pigment bozukluğu hastalığıdır. Klinik olarak farklı büyüklükte ve sayıda, keskin sınırlı, beyaz renkli makül ve yamalar ile karakterizedir. Vitiligonun etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Çeşitli genetik, çevresel ve immunolojik faktörler suçlanmaktadır.

Her iki cinsiyet hastalıktan eşit oranda etkilenir, ancak bazı çalışmalarda kadın hastaların baskınlığı, kadınların estetik bozukluklara daha hassas olması ve tedaviye daha erken başvurmak istemelerinden kaynaklanır (1,2,171). Boisseau-Garsaud ve ark. yaptığı çalışmada, 32 vitiligo hastasının 23'ünü (% 72) kadın, 9'unu (% 28) erkek olarak saptamıştır (172). Başka bir çalışmada, kadınların vitiligo tedavisine başvurma oranının %60, erkeklerin ise %40 olduğu bulunmuştur (173). Türkiyede 113 vitiligo'lu hasta ile yapılan bir çalışmada kadın/erkek oranı 1,1:1 ve Liu ve ark. 3742 hasta ile yaptıkları bir çalışmada ise kadın/erkek oranını 0,9:1 olarak bildirilmiştir (174,175). 2023 yılında yapılan bir çalışmada kadın/erkek oranı 2:3 bulunmuştur (176). Çalışmamıza dahil edilen toplam 76 vitiligo hastasının 40'ı (%52,6) kadın ve 36'sı (%47,4) erkek idi, kadın hasta sayısının, erkek hasta sayısına oranı 1,1 olarak tespit edildi ve bu sonuç literatürdeki çalışmalara benzerlik göstermekteydi.

Vitiligo genellikle çocukluk ve genç erişkinlik döneminde başlar. Vitiligo hastalarının %50'sinde hastalık 20 yaşından önce görülür (177,178). Çocukluk çağı başlangıçlı vitiligo'nun da nadir olmadığı gösterilmiştir. Ezzedine ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %37'sinde vitiligo'nun 12 yaş öncesinde başladığı göstermişlerdi. (179). Handa ve ark. 625 çocuk hasta ile gerçekleştirdikleri başka bir çalışmada hastalığın ortalama başlangıç yaşını 6.2 yıl olarak belirtmişlerdir (180). Çalışmamızda literatür ile benzer olarak vitiligo'nun %34,2 hastada 20 yaş altında, %22,4 hastada 20-29 yaş arası, %23,7 hastada 30-39 yaş arası, %19,7 hastada ise 40 yaş veya üzerinde başladığı tespit edilmiştir. Sun ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada en erken vitiligo başlama yaşının 2 ay olduğu bildirilmiştir (181,182). Çalışmamızda en erken vitiligo tanı yaşı 1 idi. Türkiye'den Arıcan ve ark. (172) 113 vitiligolu hasta ile yaptıkları çalışmada ortalama başlangıç yaşı 24,6 yıl olarak bildirilmiştir. Bizim

çalışmamızda hastaların ortanca başlangıç yaşı 27 (1-50) yıl olup literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermiştir.

Çeşitli çalışmalar, emosyonel stresin vitiligo başlangıcında önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bir çalışmada hastaların %30-40 oranında emosyonel stres tespit edilmiştir (183). Başka bir çalışmada hastaların %20-25'inde fiziksel yaralanmalar, yanıklar gibi travmatik olay hikayesi olduğu bildirilmiştir. Aşırı güneşe maruz kalma ve güneş yanıkları da (%10-15) vitiligo gelişimini etkileyebilir (184). Yu ve ark. çalışmalarında vitiligo öncesinde hastaların %13'inde fiziksel travma, %9,2'sinde emosyonel stres, %2,8'inde güneş yanığı ve %2,5'inde gebelik hikayesi olduğunu bildirmiştir (185). Çalışmamızda, hastalık gelişiminde rolü olduğu düşünülen tetikleyici olay 31 (%40,8) hastada emosyonel stres, 25 (%13,2) hastada güneş yanığı, 10 (%10,5) hastada travma, 1 (%1,3) hastada COVID-19 enfeksiyonu, 1 (%1,3) hastada ise COVID-19 aşısı idi. 18 (%32,9) hastada hastalığı başlatıcı herhangi bir tetikleyici olay saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda literatüre paralel olarak aile öyküsü sıklığı %32,9 olarak bulunmuştur. Vitiligo hastalarında, Hann ve ark. (186) 1997 yılında yaptıkları bir çalışmada aile öyküsü %13; Somorin ve ark. (187) 112 vitiligo hastası ile yaptıkları bir çalışmada ise %18 bulunmuştur. Liu ve ark. 3742 hastayı değerlendirdiğinde ise, bu oran %1,56 ile diğer çalışmalara göre daha düşük saptanmıştır (175). Vitiligo'lu 2078 hasta ile yapılan çalışmada hastaların birinci derece akrabaları arasında rapor edilen vitiligo sıklığı genel popülasyondaki orandan 18 kat fazla bulunmuştur (188). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise 113 vitiligo hastasında %11,5 oranında pozitif aile öyküsü bildirilmiştir (189). Sun ve ark. yaptığı çalışma, vitiligo'lu hastaların birinci derece akrabalarında vitiligo riskinde 13 kat ve ikinci derece akrabalarında 3 kat artış olduğunu göstermiştir (181). Phulari ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %6'sında ailede vitiligo öyküsü bulunmuştur (176). Elde edilen bu veriler, vitiligo'nun patogeneğinde genetik faktörlerin rolü olduğunu desteklemektedir.

Köbner fenomeni, vitiligo'nun hem lokalize hem jeneralize tiplerinde görülebilir. Aktif vitiligo'lu hastalarda daha sık gözlenmektedir (190). Aile hikayesi ile birlikte köbner fenomeni varlığının vitiligoda progresyon riskini artırdığını göstermektedir (191). Literatüre paralel olarak, bizim çalışmamıza alınan hastaların

%17,1’inde Köbner fenomeni saptandı ve Köbner fenomeni pozitif olan hastaların %61,5’inde aile öyküsü pozitif. Köbner fenomeni gözlenen hastalarımızın çoğunda (%67) vitiligonun aktif olduğu gözlemlendi. Bu da bize köbner fenomeni varlığının, hastalığın seyri ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Lökotrişi, bizim çalışmamıza katılan hastalarımızın %26,7’sinde gözlemlendi. Bu oran Hann ve ark. (192,193) yaptığı bir çalışmada %43,5, Arıcan ve ark. 113 hasta ile yaptıkları çalışmada ise %18 olarak saptanmıştır (194). Segmental vitiligolu hastaların yarıya yakınında lökotrişi görülmektedir (195).

Türkiye’den yapılan bir çalışmada, hastaların yarısından fazlasının jeneralize tip vitiligo olduğu bildirilmiştir (194). Bizim çalışmamıza katılan hastalarda en sık rastlanan vitiligo tipi jeneralize vitiligo olup 36 (%47,4), diğerleri sırası ile, akrofasial 18 (%23,7), fokal 17 (%22,4), universal 3 (%3,9) ve segmental 2 (%2,6) vitiligo idi. Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da jeneralize tip vitiligolu hastaların çoğunlukta olduğu görüldü.

En çok destek gören ve uzun süredir bilinen hipoteze göre, vitiligonun otoimmün bir deri hastalığı olduğunu öne sürmektedir. Vitiligoda otoimmünite hipotezi özellikle genetik faktörlere ve vitiligonun diğer immün bozukluklarla ilişkisine dayanır. Hastalığın otoimmün temellerinin en önemli kanıtlarından biri, bazı sistemik hastalıklarla birlikte görülmesi ve bu hastalarda otoantikörlerin bulunmasıdır. Vitiligo’nun otoimmün ve sistemik hastalıklar ile ilişkisini ortaya koyan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (196). Farklı çalışmalarda, vitiligonun otoimmün tiroid hastalığı, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus (SLE), miyastenia gravis, inflamatuvar barsak hastalıkları, multipl skleroz, skleroderma, Sjögren sendromu, morfea, polimiyozit, otoimmün poliglandüler sendrom, otoimmün kronik hepatit, romatoid artrit, hipoparatiroidizm, ankilozan spondilit, otoimmün hemolitik anemi, primer biliyer siroz, halo nevüs, alopesi areata, malign melanoma, liken planus, psoriasis, atopik dermatit, kronik ürtiker, pemfigus vulgaris ve büllöz pemfigoid gibi hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (197,198,199).

Abel ve ark. 351 hastayı kapsayan çalışmasında vitiligo’da diabetes mellitus sıklığını %1,7, B12 eksikliğini %0,8 ve tiroid hastalığı sıklığını %0,6 olarak bildirmiştir (200). Çalışmamızda 24 (%31,6) hastanın en az bir otoimmün hastalığı mevcuttu. 14 (%18,4) hastada otoimmün tiroidit, 8 (%10,5) hastada tip 1 diabetes mellitus, 10 (%13,2) hastada ise diğer otoimmün hastalık tanısı mevcuttu.

Literatürde halo nevüs’ün %4,4 ile %26 arasında değişen oranlarda vitiligo’ya eşlik ettiği bildirilmektedir (201,202). Çalışmamızda hastaların 3 (%3,9)’sinde halo nevüs’ün eşlik ettiği tespit edilmiştir.

Dolaltshahi ve ark. çalışmasında hastaların çoğunluğunun (%94) deri tipi II ve III olarak saptanmıştır (203), bizim çalışmamızda ise bu oran %90.2 idi. 2019 yılında Türkiye’de yapılan bir çalışmada 217 vitiligo hastanın %24’ünün sigara kullanıldığı saptanmıştır (204). Benzer olarak bizim çalışmamızda hastaların 18 (% 23,7)’sinin sigara kullandığını saptadık.

Vitiligo ve suPAR ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada hasta ve kontrol grubunun suPAR düzeylerini karşılaştırmanın yanı sıra, hastaların demografik, klinik, dermoskopik ve laboratuvar bulguları ile suPAR düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel yöntemlerle araştırıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında ortanca suPAR düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı [2470 (1761-11376) pg/mL vs. 2943 (1756-13592)pg/mL; $p<0,001$]. suPAR düzeylerinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisini inceleyen çalışmalar literatürde az sayıdadır. Persson ve ark. sağlıklı kişilerde yaş ile suPAR düzeyleri arasında pozitif bir ilişkinin saptandığını bildirmişlerdir (205). Bu çalışmanın aksine çalışmamızdaki iki grup arası yaş ortalamasının kontrol grubunun ortanca yaşı vitiligo hastalarına göre düşük olup ($p=0,031$), kontrol grubunun ortalama suPAR değeri hafif yüksekti, çalışmamızdaki literatürle çelişen sonuçların vitiligo ve otoimmün/otoinflamatuvar hastalık öyküsünün kontrol grubunun beyanına dayanması, enfeksiyon beliteçleri ve ANA istenmemesi, ayrıca her iki grubun ortalama yaşlarının benzememesi’den kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Genel popülasyonda, suPAR seviyesi kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (206). Bizim çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,570$).

Çalışmamızda vitiligo hastalarının demografik ve klinik özelliklerine göre ortalama serum suPAR düzeyleri karşılaştırıldı. Cinsiyet, fototip, otoimmün hastalık varlığı, vitiligo tipi, tetikleyici olay türü, ilaç kullanımı, topikal kalsinörin inhibitörü kullanımı veya dar band UVB uygulaması ile serum suPAR seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Bir çalışmada genel popülasyonda, sigara içenler sigara içmeyenlere kıyasla suPAR seviyesinde 1000 pg/mL artışla ilişkilidir. Başka bir çalışmada 20-35 kg/m² aralığındaki bir VKİ'nin suPAR seviyesi üzerinde belirgin bir etkisi yoktur, ancak ciddi obezitede (VKİ > 40) suPAR seviyesi normal kilolu bireylere göre yaklaşık 500 pg/mL daha yüksektir (206). Bizim çalışmamızda vitiligo tanılı hastalarda sigara kullanımı (p=0,946), VKİ (p=0,708) ile serum suPAR seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

ANA pozitif saptanan hastalarda ortalama suPAR düzeyi ANA negatif gruba göre yüksek izlense de fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Çalışmamız, vitiligo hastalarında yüksek ANA pozitifliği insidansını ortaya koymuştur (%68,4). Ayrıca, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, ANA pozitif grupta serum suPAR düzeylerinin ANA negatif hastalara göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu verilere dayanarak ANA pozitif grupta suPAR düzeyi yüksekliği otoinflamtuvar hastalık ilişkisini düşündürecek niteliktedir.

Sepsisli hastalarda, suPAR seviyelerinin ölçülmesinin tanıda önemli olduğu bildirilmiştir. suPAR seviyesi, sepsisin ciddiyeti arttıkça yükselir ve organ fonksiyon bozukluğu olan hastalarda genellikle 1000 pg/mL'nin üzerinde olur. Ancak, çoğu çalışma CRP ve prokalsitonin (PCT) seviyelerinin bakteriyel sepsisin tanısında önemli belirteçleri olduğunu göstermektedir. Buna karşın, suPAR iyi bir prognostik belirteçtir (207). Khater ve ark. (208) çalışmalarında suPAR seviyelerinin sepsis tanılı hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu, suPAR düzeylerinin laktik asit düzeyi ile orta düzeyde korele olduğunu ve mortalite için prediktif olduğunu bildirmişlerdir.

SLE'li 198 hasta ve 100 sağlıklı kişinin katıldığı geniş çaplı bir çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında suPAR düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hasta ve

kontrol grubu arasında fark sınırda anlamlı olarak tespit edilmiştir. Hastalardan IL-10, IL-6, IL-1 ve TNF düzeyleriyle CRP, ESH, kreatinin düzeyleri çalışılarak suPAR ile aralarındaki ilişki incelenmiş ve IL-6 dışındaki diğer parametrelerle anlamlı ilişki tespit edilmiştir. suPAR seviyelerinin organ hasarını yansıtması nedeniyle umut verici bir biyolojik belirteç olabileceği belirtilmiştir (209,210). Yapılan bir çalışmada romatoid artrit hasta grubunda suPAR ve CRP seviyeleri arasında korelasyon izlenmiştir (209). Bizim çalışmamızda lökosit sayısı ve CRP düzeyi ile suPAR düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olsa da ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırası ile, $p=0,146$; $p=0,208$). Serum CRP düzeyi normalden yüksek olan hastalarda ortanca suPAR düzeyi serum CRP düzeyi normal olan hastalara göre yüksek bulunmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,467$). Nitekim, normalden yüksek CRP düzeyine sahip hastalarda serum suPAR düzeyi normal CRP düzeyine sahip hastalara göre yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmamızın katılımcı sayısının görece az olması en önemli kısıtlılıklarından biridir. Nitekim, örneklem sayısı azaldıkça tip II (beta) hata olasılığı artmaktadır. Tüm bunlar dikkate alındığında, vitiligo hastalarında serum suPAR düzeyi ile ilgili yapılacak yüksek örneklem boyutlu çalışmaların otoimmün hastalıklar ve inflamasyonla olan olası ilişkilerini ortaya çıkarmakta faydalı olacağını söylemek mümkündür.

Eugen-Olsen J ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yüksek suPAR seviyelerinin kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, kanser ve ölüm riskini artırdığı öne sürülmüştür (211). Danimarka'daki sağlıklı bireylerden oluşan bir kohort çalışmasında, tip 2 diyabet gelişenlerde belirgin şekilde daha yüksek suPAR değerleri bulunmuştur (212). Bizim çalışmamızda diabetes mellitus tanılı hastaların ortanca suPAR düzeyi diabetes mellitus tanısı olmayanlara göre yüksek görülse de fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,397$).

Türkiyede yapılan bir çalışmada koronavirüs hastalığı-2019 tanılı hastalarda serum suPAR konsantrasyonlarının yüksek olduğu görülmüştür (213). Bizim çalışmamızda vitiligo tetikleyici faktör %1,3 hastada koronavirüs hastalığı-2019 enfeksiyonu, %1,3 hastada ise koronavirüs hastalığı-2019 aşısı idi.

Vitiligo hastalığının aktivitesini ölçmek için kesin bir yöntem bulunmamaktadır. Hasta tarafından ifade edilen progresyon ifadeleri, serum veya

dokudaki biyomarkerlar, deri bulguları, deri biyopsi bulguları, dermoskopik özellikleri vitiligo hastalığının aktivitesi hakkında bilgi verebilir. Van Geel N ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada klinik ve dermoskopik muayenede trikrom/hipokrom alanlar, konfetti-benzeri depigmentasyon, köbner fenomeni, keskin sınır olmayan alanlar, inflamatuvar bulgular hastalık aktivitesinin göstergesi olarak kabul edilmiştir (214). Kumar Jha A ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada vitiligo tanılı hastalarda dermoskopik özellikleri incelenmiş. Perifoliküler depigmentasyon stabil hastalık göstergesi iken, perifoliküler pigmentasyon ve pigment ağı yokluğu progresif hastalık göstergesi olarak saptanmıştır (215). Bizim çalışmamızda vitiligo hastalarında serum suPAR düzeyi ile vitiligo aktivite bulguları olarak hem dermoskopik hem de VIDA ile arasındaki korelasyonun gösterilmesini amaçladık. Perifoliküler depigmentasyon saptanan hastaların ortanca suPAR düzeyi perifoliküler depigmentasyon saptanmayan hastalara göre anlamlı düzeyde düşük izlendi ($p=0.016$). Benzer şekilde, keskin sınır ($p=0.012$) ve pigment ağı varlığı da ($p=0.009$) daha düşük suPAR seviyeleri ile ilişkili bulundu. Perifoliküler depigmentasyon, keskin sınır ve pigment ağı varlığı vitiligo hastalarında düşük inflamasyon şiddetinin göstergesi olabilir. Bu verilere göre; suPAR hastalık aktivitesi ve stabilitesi hakkında bilgi verebilir.

Jha AK ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada vitiligo lezyonları stabilite açısından; instabil, stabil ve repigmentasyon olarak ayrılmıştır. Totalde 78 hasta arasından 40 hasta instabil, 20 hasta stabil (tedavisiz), 18 hasta repigmentasyon vitiligo olarak sınıflandırılmıştır. Sonuç olarak perifoliküler pigmentasyon paterni, pigment ağı yokluğu, yıldız patlaması paterni, kuyruklu yıldız paterni ve konfetti-benzeri depigmentasyon paterni instabil vitiligoda saptanan bulgular olarak ortaya konulmuştur (216). Başka bir çalışmada vitiligo tanılı hastalarda hastalık aktivitesini ve prognozu değerlendirmeyi ve uygun tedavi modalitesini seçmeyi sağlayacak bir araç olan dermoskopik paternlerin değerlendirilmesi planlanmış, yıldız patlaması ve kuyruklu yıldız görünümü instabil vitiligoda daha sık görülmüştür (217). Bizim çalışmamızda köbner fenomeni, halo nevüs bulgusu, prematüre saç beyazlaması, perifoliküler hiperpigmentasyon, perilezyonel hiperpigmentasyon, intralezyonel eritem, trikrom patern, lökotrişi, yıldız patlaması, kuyruklu yıldız, mikrokobner veya konfetti-benzeri depigmentasyon paterni varlığı ile ortanca suPAR düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Nirmal B ve ark. tarafından geliştirilen

BPLeFoSK skorlaması güvenilir bir şekilde vitiligo aktivitesinin ve stabilitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (218). Çalışmamızda bu skorlama kullanılarak suPAR düzeyinin BPLeFoSK puanı ile pozitif yönde korele olduğu ortaya konuldu. Çalışmamızda vitiligo hastalarında tanı yaşı, hastalık süresi, tutulan vücut yüzey alanı veya ilaç kullanım süresi ile suPAR düzeyi arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

suPAR ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Balgamdaki suPAR düzeylerinin KOAH'lı hastalarda arttığı göz önüne alınarak, serum suPAR'ın KOAH şiddeti ile korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada plazmin-plazminojen sisteminin lokal inflamasyonda rol oynadığı ancak hastalık durumunun bu çalışmada serum suPAR düzeylerine yansımadağı bulunmuştur (219).

Lupus nefritli çocuklarda yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki suPAR miktarının artmasının hem multiorgan tutulumu hem de hastalık şiddetini yansıtabileceği öne sürülmüştür (220). Behçet hastalığı olan 30 kişi ve 41 sağlıklı kişiyle Kurtipek ve ark. yaptığı bir araştırmada, plazma suPAR düzeyleri hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, plazma suPAR konsantrasyonu ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (221).

suPAR, önceden bilinen prognostik araçlar olan BISAP (Akut Pankreatit Şiddet İndeksi) gibi araçlarla karşılaştırılmıştır. suPAR, BISAP ile karşılaştırıldığında daha iyi duyarlılık ve özgüllük göstermiştir. Ayrıca, suPAR mortalite oranlarını öngörmeye BISAP'tan üstündür. Bu üstünlük, suPAR'ın fizyolojik özelliklerine bağlanabilir. suPAR, inflamasyonun bir belirteci olup, ayrıca iskemi ve hipoksi durumlarında yükselir ve klinik olarak daha kötü bir prognozla ilişkilidir (222). Başka bir çalışmada suPAR seviyeleri psöriazisli hastaların dermisinde yüksek düzeyde bulunmasına rağmen, serum düzeyleri hastalık şiddetiyle ilişkili bulunamamıştır. Bu durum, hastaların çoğunun hafif şiddetli psöriazis tanısı almış olmasından kaynaklanmış olabilir (223).

Bizim çalışmamızda vitiligo hastalarında hem VIDA ($p=0.021$) hem de BPLeFoSK skorlaması ($p=0.008$) ile serum suPAR düzeyi arasında pozitif yönlü

anlamli bir korelasyon olduğu gsterilmiştir. Artan suPAR seviyelerinin hastalık aktivitesi ve stabilitesi hakkında bilgi verebileceğini s"ylemek m"mk"nd"r.

HIV enfeksiyonlu hastalarda, suPAR seviyesinin hafifçe yükseldiği ve hastalık evresi ile arttığı gsterilmiştir. SuPAR'ın CD4 ve viral yük kadar HIV'in doğal ilerlemesinin prognostik bir belirteci olduğunu ortaya koymuştur. Antiretroviral tedavi (ART), suPAR seviyesinde yaklaşık %17'lik bir azalmaya neden olmaktadır (224). Aktif t"berk"loz (TB), suPAR seviyesinde "nemli bir artışa yol a"ar, genellikle yaklaşık 6000 pg/mL seviyesine kadar çıkar, ne kadar y"kseksse, prognoz o kadar k"t"d"r. Gine-Bissau'dan bir alışma, TB tedavisine başlanırken "l"m riskinin prognostik belirteci olarak suPAR seviyesini gstermiştir. Tedavinin bir ay sonrasında yapılan suPAR "l"mleri, suPAR seviyesindeki değişimin de mortalite ile ilişkili olduğunu gstermiştir; tedavi sonrası suPAR seviyesinde azalma yaşamayan veya hatta artış gsteren hastalar, tedavinin ilk ayında suPAR seviyesinde azalma yaşayan hastalardan daha k"t" bir prognoza sahiptir (225). Bizim alışmamızda topikal kortikosteroid kullanan hastalarda kullanmayan hastalara g"re ortanca suPAR d"zeyinin daha d"ř"k olduğu dikkat çekse de fark istatistiksel anlamlılık d"zeyine ulaşmamıştır. Benzer şekilde, ilaçlardan fayda g"ren hastaların ortanca suPAR d"zeyi fayda g"rmeyen hastalara g"re d"ř"k izlense de, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak, suPAR; biyokimyasal olarak plazma "rn"klelerinde uzun s"re stabil kalması, CRP'nin aksine açlık ve tokluktan etkilenmemesi, g"n içerisinde çok değişmemesi gibi "zellikleri nedeniyle ideal bir belirteçtir. Daha "nce yapılmış olan çalışmalar g"z "n"nde bulundurulduğunda, suPAR'ın daha çok organ hasarının oluşmaya başladığı d"nemde erken uyarı veren bir belirteç olarak kullanılabileceği, tanısal "zelliğinden çok prognostik "zelliğinin daha "ne çıktığı bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır. Vitiligo lezyonlarında stabilitenin ve aktivitenin, tedaviye yanıtın ve cerrahi tedavi başarisının "l"lmesinde suPAR seviyelerinin incelenmesinin faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

6. KISITLILIKLAR

- Hasta ve sağlık kontrol sayısının az olması
- Aktif lezyonları olmayan vitiligo tanısının hasta öyküsüne dayanması
- Ailede vitiligo, otoimmün/otoinflamatuvar hastalık öyküsünün hasta ve sağlık kontrol gruplarının beyanına dayanması
- Hasta ve sağlık kontrol gruplarının yaş ortalaması benzememesi
- Kontrol grubundan CRP veya diğer enfeksiyon belirteçleri istenmemesi
- Kontrol grubu bireylerde depresyon, kilo, boy ve sigara kullanımını gibi faktörlerin sorgulanmaması

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Vitiligo hastalığı etiyolojisindeki yerini serumda suPAR düzeyini ölçerek ve vitiligo hastalık aktivitesini değerlendirmek için yaptığımız çalışmamızda şu sonuçlara ulaştık:

- Hasta ve kontrol grubu arasında ortanca suPAR düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
- Vitiligo hastalarında serum suPAR düzeyi ile VIDA puanı ve BPLeFoSK puanı arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterildi.
- Dermatolojik muayene bulgularından perifoliküler depigmentasyon, keskin sınır ve pigment ağı varlığı daha düşük suPAR düzeyleri ile ilişkili bulundu.
- Vitiligo hastalarında suPAR düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, hastalık aktivitesi ve stabilitesi hakkında bilgi verebilir. Perifoliküler depigmentasyon, keskin sınır ve pigment ağı varlığı vitiligo hastalarında düşük inflamasyon şiddetinin göstergesi olabilir.
- suPAR, immün ve inflamatuvar olaylarda aktivasyon belirtisi olarak kabul edilebilir.

8. KAYNAKLAR

- 1) Taylor SC. Skin of color: biology, structure, function and implications for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(2):S41-S62.
- 2) Tey H. Approach to hypopigmentation disorders in adults. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(8):829-34.
- 3) Faria AR, Tarlé RG, Dellatorre G, Mira MT, Castro CCSd. Vitiligo-Part 2- classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):784-90.
- 4) Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedber IM, Austen AF, eds. *Dermatology in General Medicine.* 5th ed. New York: McGraw-Hill 1999: 945-1017.
- 5) Y, Acar MA, Sönmezoğlu Maraklı S, Yücel A. Vitiligo. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (ed.ler). *Dermatoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri,* 2008: 1465-1490
- 6) Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology.* 2020;236(6):571-592.
- 7) Bologna JL, Jorizzo M, Rapini R. Pigmentary Disorders: Bologna JL , Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology.* Second edition. 2008:913-38.
- 8) Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(3):167-81.
- 9) Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Pals S et al. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. *Lab Invest,* 2001; 81: 1061-1067
- 10) Beaufort N, Leduc D, Rousselle JC Proteolytic regulation of the urokinase receptor/CD87 on monocytic cells by neutrophil elastase and cathepsin G. *J Immunol,* 2004; 172(1): 540-9.
- 11) Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients

- receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol*, 2008. 80(2): p. 209-16.
- 12) Goldman L, Richard S, Moraites R (1966) White spots in biblical times. *Arch Derm* 93:744–753 Tarlé RG, Nascimento LMd, Mira MT, Castro CCSd. Vitiligo-part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):461-70.
 - 13) Njoo MD, Westerhof W (1997) Vitiligo: a review. *Hautartz* 48:677–693
 - 14) Njoo MD (2000) Treatment of vitiligo. Thela Thesis, Amsterdam, pp 17–20
 - 15) Ortonne JP (1983) Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. In: Ortonne JP, Mosher DP, Fitzpatrick TB (eds) *Topics in dermatology*. Plenum Medical School, New York, pp 129–132 34.
 - 16) Panda AK (2005) The medicohistorical perspective of vitiligo. *Bull Ind Hist Med* 25:41–46 Kumar, S.; Nayak, C.S.; Padhi, T.; Rao, G.; Rao, A.; Sharma, V.K.; Srinivas, C.R. Epidemiological pattern of psoriasis, vitiligo and atopic dermatitis in India: Hospital-based point prevalence. *Indian Dermatol. Online J*. 2014, 5, S6.
 - 17) . Halder RM, Taliaferro SJ. Vitiligo. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*, 7th ed. New York: Mc Graw- Hill Book Company, 2008: 616-622
 - 18) Denli Y, Acar MA, Sönmezoğlu Maraklı S, Yücel A. Vitiligo. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (ed.ler). *Dermatoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri*, 2008: 1465-1490
 - 19) Arıcan O, Koç K, Kutluk R, Ersoy I. Vitiligolu hastalarda serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri. *T Klin Dermatol* 2003; 13:4-10
 - 20) Taïeb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med*. 2009;360:160–169.
 - 21) Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386:74–84.

- 22) Bach JF (2002) The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 347: 911–920
- 23) Karıncaoğlu Y., Doğan G. Vitiligo: Etiyopatogenez, Klinik ve Tedavi. *T Klin Tıp Bilimleri* 2001; 21: 200-209
- 24) Halder RM, Taliaferro SJ. Vitiligo. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*, 7th ed. New York: Mc Graw- Hill Book Company, 2008: 616-622
- 25) Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res.* 2003;16:208–214.
- 26) Zamani M, Spaepen M, Sghar SS et al. Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. *Br J Dermatol*, 2001; 145(1): 90-94.
- 27) Ando I, Chi HI, Nakagawa H, Otsuka F. Difference in clinical features and HLA antigens between familial and non-familial vitiligo of non-segmental type. *Br J Dermatol*, 1993; 129(4): 408-410.
- 28) Finco O, Cuccia M, Martinetti M et al. Age of onset in vitiligo: relationship with HLA supratypes. *Clin Genet*, 1991; 39(1): 48-54.
- 29) Deng GY, Muir A, Maclaren NK, She JX. Association of LMP2 and LMP7 genes within the major histocompatibility complex with insulin-dependent diabetes mellitus: population and family studies. *Am J Hum Genet*, 1995; 56(2): 528-534.
- 30) Prahalad S, Kingsbury DJ, Griffin TA et al. Polymorphism in the MHC-encoded LMP7 gene: association with JRA without functional significance for immunoproteasome assembly. *J Rheumatol*, 2001; 28(10): 2320-2325.
- 31) Le Poole IC, Sarangarajan R, Zhao Y, Stennett LS, Brown TL, Sheth P, Miki T, Boissy RE. 'VIT1', a novel gene associated with vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2001; 14(6): 475-484.

- 32) Casp CB, She JX, McCormack WT. Genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility. *Pigment Cell Res.* 2002 Feb; 15(1): 62-66.
- 33) Roberts GHL, Santorico SA, Spritz RA. Deep genotype imputation captures virtually all heritability of autoimmune vitiligo. *Hum Mol Genet.* 2020;29:859–863.
- 34) Roberts GHL, Santorico SA, Spritz RA. The genetic architecture of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020;33:8–15.
- 35) Dellatorre, G.; Miot, H.A. Update on the pathogenesis of vitiligo. *An. Bras. Dermatol.* 2022, 97, 478–490.
- 36) Arıcan Ö. Vitiligoda etyoloji, patogenez ve klinik. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Derg,* 2004; 15: 55-60.
- 37) Strassner JP, Harris JE. Understanding mechanisms of autoimmunity through translational research in vitiligo. *Curr Opin Immunol* 2016;443:81–8
- 38) Bertolotti A, Boniface K, Vergier B, et al. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27: 398–407.
- 39) Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases.* 2015;3(3):221-30.
- 40) Cheuk S, Schlums H, Gallais S  r  zal I, et al. CD49a expression defines tissue-resident CD8+ T cells poised for cytotoxic function in human skin. *Immunity.* 2017;46:287–300
- 41) Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(3):167-81.
- 42) Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taieb A. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol* 2003;148:95-101.
- 43) Arıcan Ö. Vitiligo patogenezinde imm  nitenin rol  . *Dermatose,* 2006; 1: 33-37
- 44) Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert Rev Mol Med,* 2001: 1-22

- 45) Westerhof W, Wand M. The Authors, Journal Compilation; 2007 Blackwell Munksgaard Pigment Cell Res 2007; 20: 345- 359.
- 46) Kovasc SO. Vitiligo . J Am Acad Dermatol. 1998;38:647-666.
- 47) Schallreuter KU, Wood JM, Lemke R, Lepoole C, Westerhof W. Production of catecholamines in the human epidermis. biochem. Biophys Res. Commun 1992; 189: 72-78.
- 48) Maresca V, Roccella F, Camera E, Del Porto G: Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. J Invest Dermatol 1997; 109: 310-313.
- 49) Naughton GK, Eisinger M, Bystryk J-C. Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J Exp Med.* 1983;158(1):246-51.
- 50) Gilhar A, Pillar T, Eidelman S, Etzioni A. Vitiligo and idiopathic guttate hypomelanosis: repigmentation of skin following engraftment onto nude mice, abstract. *Arch Dermatol.* 1989;125(10):1363-6.
- 51) Wańkiewicz-Kalińska A, van den Wijngaard RM, Tigges BJ, Westerhof W, Ogg GS, Cerundolo V, et al. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to Type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Invest.* 2003 May; 83(5): 683–95.
- 52) van den Boorn JG, Konijnenberg D, DelleMijn TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* 2009 Sep; 129(9): 2220–32.
- 53) Akar A, Yapar M, Aksakal AB. Vitiligo: Cytomegalovirus associated? *Pigment Cell Res* 2002; 15:134.
- 54) Castanet J, Ortonne J. Pathophysiology of vitiligo. *Clin in Dermatol* 1997; 15: 845-851.
- 55) Taïeb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med.* 2009;360:160–169.
- 56) Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet.* 2015;386:74–84.

- 57) Taieb A, Picardo M. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res.* 2007;20:27–35.
- 58) Ezzedine K, Lim H, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan C, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(3):1-13.
- 59) Ezzedine K, Gauthier Y, Léauté-Labrèze C, Marquez S, Bouchtnei S, Jouary T, et al. Segmental vitiligo associated with generalized vitiligo (mixed vitiligo): a retrospective case series of 19 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5):965-71.
- 60) Ezzedine, K.; Le Thuaut, A.; Jouary, T.; Ballanger, F.; Taieb, A.; Bastuji-Garin, S. Latent class analysis of a series of 717 patients with vitiligo allows the identification of two clinical subtypes. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014, 27, 134–139.
- 61) Gan EY, Cario-André M, Pain C, Goussot J-F, Taïeb A, Seneschal J, et al. Follicular vitiligo: A report of 8 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1178-84.
- 62) Ezzedine K, Mahé A, Geel N, Cardot-Leccia N, Gauthier Y, Descamps V, et al. Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):716-21.
- 63) Mogawer RM, Elmasry MF, Mostafa WZ. New insights into leukotrichia in nonsegmental vitiligo: A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019 Jul-Aug;85(4):374-379.
- 64) Dave S, Thappa DM, Dsouza M (2002) Clinical predictors of outcome in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 68:323–325
- 65) Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E, Bodemer C, Eschard C, Viseux V, et al. Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: a prospective observational study. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):945-9.
- 66) Prcic S, Djuran V, Mikov A, Mikov I (2007) Vitiligo in children. *Ped Dermatol* 24:666

- 67) Cohen BE, Mu EW, Orlow SJ. Comparison of Childhood Vitiligo Presenting with or without Associated Halo Nevi. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(1):44-8.
- 68) Topal IO, Gunjor S, Kocaturk OE, Duman H. Nail abnormalities in patients with Vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2016;91(4): 442–5.
- 69) Ormsby OS, Montgomery H (1948) Koebner's phenomenon in dermatology: a study and report of some unusual stigmata of this phenomenon. Lea and Febrierm Philadelphia, pp 306 2.2.2.1
- 70) Ortonne JP (1983) Vitiligo. In: Ortonne JP (ed) Vitiligo and other hypomelanosis of hair and skin. Plenum, New York, pp 163–310
- 71) Schallreuter KU, Lemke R, Brandt Owesthofen M et al (1994) Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? *Dermatology* 188:268–275
- 72) Seif El-Nas RH, El-Hefnawi H (1963) Koebner's phenomenon in dermatology: a study and report of some unusual stigmata of this phenomenon. *J Egypt Med Assoc* 46: 1067–108
- 73) Sweet RD (1978) Vitiligo as Koebner's phenomenon. *Br J Dermatol* 99:223–224
- 74) Jabbour SA (2003) Cutaneous manifestations of endocrine disorders. *Am J Clin Dermatol* 4:315–331
- 75) Jameson JL, Weetman AP (2008) Disorders of the thyroid gland. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, New York
- 76) Ochi Y, DeGroot LJ (1969) Vitiligo in Graves' disease. *Ann Intern Med* 71:935–940
- 77) Lee JH, Ju HJ, Seo JM, et al. Comorbidities in patients with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2023;143:777–789. e6.
- 78) Cunliffe WJ, Hall R, Newell DJ et al (1968) Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 80: 135–139

- 79) Dawber RPR (1968) Vitiligo in mature-onset diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 20:275–278
- 80) Denli Y, Acar MA, Sönmezoğlu Maraklı S, Yücel A. Vitiligo. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (ed.ler). *Dermatoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri*, 2008: 1465-1490
- 81) Gill L, Zarbo A, Isedeh P, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:295–302.
- 82) Chen YT, Chen YJ, Hwang CY, et al. Comorbidity profiles in association with vitiligo: a nationwide populationbased study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1362–1369.
- 83) . Zhu ML, Nagavalli A, Su MA. Aire deficiency promotes TRP-1-specific immune rejection of melanoma. *Cancer Res*. 2013;73:2104–2116.
- 84) Taïeb A, Seneschal J, Mazereeuw-Hautier J. Special Considerations in Children with Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35:229–233.
- 85) Fouad YA, et al. Assessment of the Effect of Vitiligo on Subfoveal Choroidal Thickness using spectral-domain Optical Coherence Tomography. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:2265–70
- 86) Fleissig E, et al. Prevalence of choroidal nevus and retinal pigment epithelial alterations in vitiligo patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(5):927–33
- 87) Aydin R, et al. The assessment of macular electrophysiology and macular morphology in patients with vitiligo. *Int Ophthalmol*. 2018;38(1):233–9.
- 88) Iannella G, Greco A, Didona D, Didona B, Granata G, Manno A, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):335-43.
- 89) Ginsburg IH. The psychosocial impact of skin disease. An overview. *Dermatol Clin* 1996, 14(3):473-484. Hill-Beuf A, Porter JD (1984). Children coping with impaired appearance: social and psychologic influences. *Gen Hosp Psychiatry*, 6(4):294-301.

- 90) Vestergaard ME, Macaskill PH, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008; 159:669–676.
- 91) Nugroho H, Ahmad Fadzil MH, Shamsudin N, Hussein SH. Computerised image analysis of vitiligo lesion: evaluation using manually defined lesion areas *Skin Res Technol*. 2013;19:e72–7
- 92) Jha AK, Sonthalia S, Lallas A, Chaudhary RKP. Dermoscopy in vitiligo: diagnosis and beyond *Int J Dermatol*. 2018;57:50–5
- 93) Thatte SS, Khopkar US. The utility of dermoscopy in the diagnosis of evolving lesions of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80:505–508.
- 94) Kumar Jha A, Sonthalia S, Lallas A, Chaudhary RKP. Dermoscopy in vitiligo: diagnosis and beyond. *Int J Dermatol*. 2018;57(1):50–4.
- 95) Errichetti E, Zelin E, Pinzani C, Kyrgidis A. Dermoscopic and clinical response predictor factors in non-segmental vitiligo treated with narrowband ultraviolet B phototherapy: a prospective observational study. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020; 10:1089–1098.
- 96) Nirmal B, Antonisamy B, Peter CVD, et al. Cross-sectional study of dermatoscopic findings in relation to activity in vitiligo: BPLeFoSK Criteria for Stability. *J Cutan Aesthet Surg*. 2019;12(1):36–41.
- 97) Varma K, Kumar U, Sethi S. A study to compare clinico-histopathological and dermoscopic findings in patients of vitiligo. *Int J Res Dermatol* 2021; 7:195–200.
- 98) Thatte SS, Dongre AM, Khopkar US. Reversed pigmentary network pattern in evolving lesions of vitiligo. *Indian Dermatol Online J* 2015; 6:222–223.
- 99) Chandrashekhkar L. Dermoscopy: a tool to assess stability in vitiligo. In: Khopkar U, editor. *Dermoscopy and trichoscopy in diseases of the brown skin: atlas and short text*. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012. 112–113

- 100) Oiso N, Fukai K, Kawada A, Suzuki T. Piebaldism. *J Dermatol*. 2013 May;40(5):330–5.
- 101) Ardigo M, Malizewsky I, Dell’anna ML, Berardesca E, Picardo M. Preliminary evaluation of vitiligo using in vivo reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Nov;21(10):1344–50.
- 102) Thatte SS, Khopkar US. The utility of dermoscopy in the diagnosis of evolving lesions of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014 Nov-Dec;80(6):505–8.
- 103) Kumar Jha A, Sonthalia S, Lallas A, Chaudhary RK. Dermoscopy in vitiligo: diagnosis and beyond. *Int J Dermatol*. 2018 Jan;57(1): 50–4.
- 104) Ackerman AB, Chongchinant N, Sanchez J et al (1997) Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore, MD
- 105) Ackerman AB, Kerl H, Sánchez J (2000) A clinical atlas of 101 common skin diseases (with histopathologic correlation), 1st edn. Ardor Scribendi, New York, pp 645–650
- 106) Teulings HE, Willemsen KJ, Glykofridis I, Krebbers G, Komen L, Kroon MW, et al. The antibody response against MART-1 differs in patients with melanoma-associated leucoderma and vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014 Nov;27(6):1086–96.
- 107) Lee HS, Chun YS, Hann SK. Nevus depigmentosus: clinical features and histopathologic characteristics in 67 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jan;40(1):21–6.
- 108) 121. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H: Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: The Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol* 2004;140:677-83.
- 109) Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W: Association of the Köebner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol* 1999;135:407-13.

- 110) Feily A: Vitiligo Extent Tensity Index (VETI) score: A new definition, assessment and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatol Pract Concept* 2014;4:81-4.
- 111) Jonathan M. Batchelor, Sonia Gran, Paul Leighton, Laura Howells, Alan A. Montgomery, Wei Tan, Isma Ahmed, Kim S. Thomas, Using the Vitiligo Noticeability Scale in clinical trials: construct validity, interpretability, reliability and acceptability, *British Journal of Dermatology*, Volume 187, Issue 4, 1 October 2022, Pages 548–556
- 112) Cui J, Shen LY, Wang GC. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol*, 1991; 97(3): 410-416. 129
- 113) Vivier AD. Hypopigmentation. *Atlas of Clinical Dermatology*. London, Times International Publishers Limited, 1997; 25.8-25.11.
- 114) Seneschal J, Speeckaert R, Taïeb A, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: position statement from the international Vitiligo Task Force-Part 2: specific treatment recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023
- 115) . Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo: meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*. 1998;134:1532–1540.
- 116) Lee JH, Kwon HS, Jung HM, et al. Treatment outcomes of topical calcineurin inhibitor therapy for patients with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155:929–938.
- 117) Chang HC, Sung CW. Efficacy of combination therapy of narrowband-ultraviolet B phototherapy or excimer laser with topical tacrolimus for vitiligo: an updated systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37:74–77
- 118) . Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, et al. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med*. 2022;387:1445–1455

- 119) Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Archives of Dermatology*. 2004;140(6):677-83.
- 120) Menchini G, Tsourelis-Nikita E, Hercogova J. Narrow-band UV-B micro-phototherapy: a new treatment for vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003;17:171-7.
- 121) Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonnevalle A, Paro Vidolin A, Leone G, et al. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo--a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007;21:956-63.
- 122) Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, et al. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*, 2017;153(7):666-674
- 123) Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonnevalle A, Paro Vidolin A, Leone G, et al. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo--a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007;21:956-63.
- 124) Kasraee B, Fallahi MR, Ardekani GS, Ebrahimi S, Doroudchi G, Omrani GR, et al. Retinoic acid synergistically enhances the melanocytotoxic and depigmenting effects of monobenzylether of hydroquinone in black guinea pig skin. *Exp Dermatol*. 2006;15(7):509-14.
- 125) Falabella R. Surgical approaches for stable vitiligo. *Dermatol Surg*, 2005;31:1277-84.
- 126) Dalla A, Parsad D, Vinay K, Thakur V, Sendhil Kumaran M. A prospective study to assess the efficacy of various surgical modalities in treatment of stable vitiligo patches over resistant sites. *International journal of dermatology*, 2020;59(7):837-842.
- 127) Gupta S, Kumar B. Epidermal grafting for vitiligo in adolescents. *Pediatr Dermatol*, 2002;19:159-162.

- 128) Parsad D, Gupta S; Standard guidelines of care for vitiligo surgery. IADVL Dermatosurgery Task Force. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2008;74:37-45.
- 129) Lotti T, Gianfaldoni S, Valle Y, Rovesti M, Feliciano C, Satolli F. Controversial issues in vitiligo patients: A review of old and recent treatments. *Dermatologic therapy*, 2019;32(1):e12745.
- 130) Olsson MJ, Parsad D, Lim HW. Vitiligo: medical and surgical management. Gupta S, van Geel N, Pandya AG, editors. Wiley Blackwell; 2018 Feb 14.
- 131) Cohen BE, Elbuluk N, Mu EW, Orlow SJ. Alternative Systemic Treatments for Vitiligo: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(6):463-74.
- 132) Lotti T, Agarwal K, Podder I, Satolli F, Kassir M, Schwartz RA, et al. Safety of the current drug treatments for vitiligo. *Expert opinion on drug safety*, 2020;19(4):499-511.
- 133) Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *British Journal of Dermatology*, 2008;159(5):1051-1076.
- 134) Cohen BE, Elbuluk N, Mu EW, Orlow SJ. Alternative Systemic Treatments for Vitiligo: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(6):463-74.
- 135) Sonthalia S, Aggarwal P. Oral tofacitinib: Contemporary appraisal of its role in dermatology. *Indian dermatology online journal*, 2019;10(5):503.
- 136) Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Abdat R, Ashkar H, Turkowski Y, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017;76(6):1054-1060.
- 137) AlGhamdi KM, Khurram H, Taieb A, Ezzedine K. Treatment of generalized vitiligo with anti-TNF- α agents. *J Drugs Dermatol*, 2012;11(4):534-39.
- 138) Ruiz-Argüelles A, García-Carrasco M, Jimenez-Brito G, Sánchez-Sosa S, Pérez-Romano B, Garcés-Eisele J, et al. Treatment of vitiligo with a chimeric monoclonal antibody to CD20: a pilot study. *Clinical & Experimental Immunology*, 2013;174(2):229-36.

- 139) Seneschal J, Speeckaert R, Taïeb A, Wolkerstorfer A, Passeron T, Pandya AG, Lim HW, Ezzedine K, Zhou Y, Xiang F, Thng S, Tanemura A, Suzuki T, Rosmarin D, Rodrigues M, Raboobee N, Pliszewski G, Parsad D, Oiso N, Monteiro P, Meurant JM, Maquignon N, Lui H, Le Poole C, Leone G, Lee AY, Lan E, Katayama I, Huggins R, Oh SH, Harris JE, Hamzavi IH, Gupta S, Grimes P, Goh BK, Ghia D, Esmat S, Eleftheriadou V, Böhm M, Benzekri L, Bekkenk M, Bae JM, Alomar A, Abdallah M, Picardo M, van Geel N. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the international Vitiligo Task Force-Part 1: Specific treatment recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Nov;37(11):2185-2195.
- 140) Passeron T. First step in a new era for treatment of patients with vitiligo. *Lancet*. 2020;396:74–75.
- 141) Ploug M1, Eriksen J, Plesner T, Hansen NE, Danø K. A soluble form of the glycolipidanchored receptor for urokinase-type plasminogen activator is secreted from peripheral blood leukocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Biochem*. 1992 Sep 1;208(2):397-404
- 142) Smith, H. W. & Marshall, C. J. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 11, 23–36 (2010).
- 143) Mahmood, N., Mihalcioiu, C. & Rabbani, S. A. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. *Front. Oncol*. 8, 24 (2018).
- 144) Haupt, T. H. et al. Risk factors associated with serum levels of the inflammatory biomarker soluble urokinase plasminogen activator receptor in a general population. *Biomark. Insights* 9, 91–100 (2014).
- 145) Helena Enocsson, Jonas Wetterö, Thomas Skogh, Christopher Sjöwall, Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels reflect organ damage in systemic lupus erythematosus, *Translational Research*, Volume 162, Issue 5, 2013, Pages 287-296,

- 146) Vasarhelyi B, Toldi G, Balog A. The clinical value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels in autoimmune connective tissue disorders. *EJIFCC* 2016;27:122–9
- 147) Saylam Kurtipek G, Kesli R, Tuncez Akyurek F, Plasma-soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) levels in Behcet's disease and correlation with disease activity. *Int J Rheum Dis*, 2016
- 148) Hamie L, Eid E, Abbas O, et al. SuPAR, a potential inflammatory mediator in psoriasis pathogenesis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020; 47: 1705–1712.
- 149) Kurtipek GS, Kesli R, Tuncez Akyurek F, Akyuret F, Terzi Y. Plasma-soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels in psoriasis patients and correlation with disease severity. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015; **24**(4): 73-75.
- 150) Kasperska-Zajac A, Rogala B. Circulating levels of urokinase-type plasminogen activator (uPAR) and its soluble receptor (suPAR) in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Inflammation* 2005; 29:90-93.
- 151) Mustjoki, S., Sidenius, N. & Sier, C. F. M. Soluble Urokinase Receptor Levels Correlate with Number of Circulating Tumor Cells in Acute Myeloid Leukemia and Decrease Rapidly during Chemotherapy Soluble Urokinase Receptor Levels Correlate with Number of Circulating Tumor Cells in Acute Myeloid Leuke. 7126–7132 (2000).
- 152) Chounta, A. et al. Serum soluble urokinase plasminogen activator receptor as a screening test for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 35, 601–607 (2015)
- 153) Tuomi, Heidi, et al. "Serum soluble urokinase plasminogen activator receptor in alcoholics: Relation to liver disease severity, fibrogenesis, and alcohol use." *J Gastroenterolo Hepatic* 2014 Dec;29(12): 1991-1995.
- 154) Sjöwall C, Martinsson K, Cardell K et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are associated with severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Trails Res*. 2015 Jun;165(6):658.666.

- 155) Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) in patients with acute pancreatitis (AP) - Progress in prediction of AP severity. *Pancreatology*, 2017. 17(1): p. 24-29.
- 156) Zimmerman HW, Koch A, Seidler S et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and etiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver Int.* 2012 Mar;32(3):500-509.
- 157) Wiese S, Mortensen C, Gøtze JO. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver Int.* 2014 Jul;34(6):e19-30.
- 158) Fuhrman B. The urokinase system in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;222(1):8-14.
- 159) Lyngbaek S, Marott JL, Møller DV, et al. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 2012;110(12):1756-1763.
- 160) Yoo H, Pedigo CE, Guzman J. Sphingomyelinase-like phosphodiesterase 3b expression levels determine podocyte injury phenotypes in glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2015 Jan;26(1):133-47
- 161) . Eugen-Olsen, J. et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J. Intern. Med.* 268, 296–308 (2010).
- 162) Hayek, S. S. et al. Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 373, 1916–1925 (2015)..
- 163) Ostrowski SR, Katzenstein TL, Pedersen M et al. Plasma levels of intact and cleaved urokinase receptor decrease in HIV-1-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy. *Scand J Immunol* 2006;63(6):478-486.

- 164) Sevgi DY, Bayraktar B, Gunduz A et al. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and interferon-gamma-induced protein 10 levels correlate with significant fibrosis in chronic hepatitis B. *Wien Klin Wochenschr* 2015.
- 165) Berres ML, Schlosser B, Berg T, Trautwein C, Wasmuth HE. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with progressive liver fibrosis in hepatitis C infection. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(4):334-338.
- 166) Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(8):686-692.
- 167) Perch M, Kofoed P, Fischer TK et al. Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with parasitemia in children with acute *Plasmodium falciparum* malaria infection. *Parasite Immunol* 2004;26(5):207-211.
- 168) Tzanakaki G, Paparoupa M, Kyprianou M, Barbouni A, Eugen-Olsen J, KoureaKremastinou J. Elevated soluble urokinase receptor values in CSF, age and bacterial meningitis infection are independent and additive risk factors of fatal outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(6):1157-1162.
- 169) Theilade S, Lyngbaek S, Hansen TW, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are elevated and associated with complications in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med* 2015;277
- 170) Rotbain Curovic V et al, Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Predicts Cardiovascular Events, Kidney Function Decline, and Mortality in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019. pii: dc181427.
- 171) Onunu AN, Kubeyinje EP. Vitiligo in the Nigerian African: a study of 351 patients in Benin City, Nigeria. *Int J Dermatol*. 2003;42(10):800-2.
- 172) Boisseau-Garsaud AM, Garsaud P, Cales-Quist D, Helenon R, Queneherve C, Claire RC. Epidemiology of vitiligo in the French West Indies (Isle of Martinique). *Int J Dermatol* 2000, 39(1):18-20.

- 173) Njoo, M. D., Westerhof, W. (2001). "Vitiligo: Pathogenesis and Treatment." *American Journal of Clinical Dermatology*.
- 174) Arıcan Ö, Koç K, Ersoy L. Clinical characteristics in 113 Turkish vitiligo patients. *Acta Dermatoven APA* 2008; 17: 129-132
- 175) Liu JB, Li M, Yang S, Gui JP, Wang HY, Du WH, Zhao XY, Ren YQ, Zhu YG, Zhang XJ. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 327-331
- 176) Phulari, Yoganand Jagannath; Kukreja, Ram; Hiremath, Ravishekar N¹; Patil, Chetan C²; Patel, Priyanka³. Vitiligo: Prevalence, Clinical Patterns, and Efficacy of Narrow Band Ultraviolet B Phototherapy. *Clinical Dermatology Review* 7(2):p 153-157, Apr–Jun 2023.
- 177) Arıcan Ö, Koç K, Ersoy L. Clinical characteristics in 113 Turkish vitiligo patients. *Acta Dermatoven APA* 2008; 17: 129-132
- 178) Habif TP. Light-Related Diseases and Disorders of Pigmentations. *Clinical Dermatology*. Habif TP (ed). Fourth Edition. Edinburgh Mosby, 2004; 684-691.
- 179) Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, Seneschal J, Boniface K, Cario-André M, et al. Pre-vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):490-5.
- 180) Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol*, 2003; 20(3): 207-210.
- 181) Sun X, Xu A, Meng W, Wei X, Jiang Z, Yan X, et al. Study on genetic epidemiology on 815 patients with vitiligo in Zhejiang area. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2005;26(11):911-4
- 182) Onunu AN, Kubeyinje EP. Vitiligo in the Nigerian African: a study of 351 patients in Benin City, Nigeria. *Int J Dermatol*. 2003;42(10):800-2.

- 183) Grimes PE. "Vitiligo: Etiology, pathogenesis, and treatment." *Dermatologic Clinics*. 1993.
- 184) Gawkrödger DJ. "Vitiligo: a review of 25 years' experience in Leeds." *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997.
- 185) Yu HJ, Park KC, Ahn JS, Lim JG, Kwon TE, Koh WS, et al. Clinical study of vitiligo. *J Dermatol*. 1998;36(6):1037-42.
- 186) Hann SK, Park YK, Chun WH. Clinical Features of Vitiligo. *Clin in Dermatol* 1997;15:891-897
- 187) Somorin AO, Krahn PM. Vitiligo: a study of 112 cases. *Ann Saudi Med*. 1997; 17: 125-127
- 188) Alkhateeb A, Fain PR, Thody A et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003; 16(3): 208-214
- 189) Ortonne JP. Vitiligo and Other Disorders of Hypopigmentation. In: Bologna JL, JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*, 1st ed. Edinburg: Mosby-Elsevier Science 2003; 947-973
- 190) Barona MI, Arrunategui A, Falabella R, Alzate A. An epidemiologic case-control study in a population with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33(4): 621-625
- 191) Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from North India. *Pediatric Dermatol* 2003; 20: 207-210
- 192) Handa S, Kaur I. Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol* 1999; 26: 653-657
- 193) Hann SK, Chun WH, Park YK. Clinical characteristics of progressive vitiligo. *Int J Dermatol* 1997; 36: 353-355
- 194) Arıcan Ö, Koç K, Ersoy L. Clinical characteristics in 113 Turkish vitiligo patients. *Acta Dermatoven APA* 2008; 17: 129-132
- 195) Halder RM, Taliaferro SJ. Vitiligo. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). *Fitzpatrick's Dermatology In*

- General Medicine, 7th ed. New York: Mc Graw- Hill Book Company, 2008: 616-622
- 196) Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, Van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74-84.
 - 197) Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003;16(3):208-14.
 - 198) Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):295-302.
 - 199) Martis J, Bhat R, Nandakishore B, Shetty J. A clinical study of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2002;68(2):92.
 - 200) Onunu AN, Kubeyinje EP. Vitiligo in the Nigerian African: a study of 351 patients in Benin City, Nigeria. *Int J Dermatol*. 2003;42(10):800-2.
 - 201) Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, Seneschal J, Mossalayi D, Alghamdi K, et al. Halo nevi association in nonsegmental vitiligo affects age at onset and depigmentation pattern. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):497-502.
 - 202) Cohen BE, Mu EW, Orlow SJ. Comparison of Childhood Vitiligo Presenting with or without Associated Halo Nevi. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(1):44-8.
 - 203) Dolatshahi M, Ghazi P, Feizy V, Hemami MR. Life quality assessment among patients with vitiligo: comparison of married and single patients in Iran. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(6):700.
 - 204) Coşansu, N. C. (2019). Vitiligo Hastalarında Sigara Kullanımının Hastalık Semptom ve Bulguları Üzerinde Etkisi Var Mıdır?. *Journal of Human Rhythm*, 5(4), 373-379.
 - 205) Persson, M., Engström, G., Björkbacka, H. & Hedblad, B. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma is associated with incidence of CVD. Results from the Malmö Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis* 220, 502–505 (2012).

- 206) Zimmermann, H. W., Koch, A., Seidler, S., Trautwein, C. & Tacke, F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 32, 500–509 (2012).
- 207) Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care*, 2007; 11(2): 31-38.
- 208) Khater WS, Salah-Eldeen NN, Khater MS, Saleh AN. Role of suPAR and Lactic Acid in Diagnosing Sepsis and Predicting Mortality in Elderly Patients. *European Journal of Microbiology & Immunology*. 2016;6(3):178-85.
- 209) Pliyev BK, Menshikov MY. Release of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (SuPAR) by activated neutrophils in rheumatoid arthritis. *Inflammation.*, 2010 ; 33(1): 1-9.
- 210) Slot O, Br nner N, Loch H, Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma of patients with inflammatory rheumatic disorders: increased concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999 ;58(8): 488-92.
- 211) Enocsson H, Sjöwall C, Wetter  J, Soluble urokinase plasminogen activator receptor-a valuable biomarker in systemic lupus erythematosus? *Clin Chim Acta*. 2015; 444:234-41.
- 212) Haugaard SB, Andersen O, Hansen TW, Eugen-Olsen J, Linneberg A, Madsbad S, Olsen MH, J rgensen T, Borch-Johnsen K, Jeppesen J. The immune marker soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with new-onset diabetes in non-smoking women and men. *Diabet Med*. 2012 Apr;29(4):479-87.
- 213) Akbayırlı U, Kaya S, Aksoy G kmen A. COVID-19 tanılı hastalarda akut faz reaktanı olarak serum pentraksin-3 ve suPAR düzeylerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2022;56(4):631-644.

- 214) van Geel N, Grine L, De Wispelaere P, Mertens D, Prinsen CAC, Speeckaert R. Clinical visible signs of disease activity in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Sep;33(9):1667-1675.
- 215) Kumar Jha A, Sonthalia S, Lallas A, Chaudhary RKP. Dermoscopy in vitiligo: diagnosis and beyond. *Int J Dermatol*. 2018 Jan;57(1):50-54.
- 216) Jha AK, Sonthalia S, Lallas A. Dermoscopy as an evolving tool to assess vitiligo activity. *J Am Acad Dermatol*. 2018 May;78(5):1017-1019.
- 217) Godínez-Chaparro JA, Roldán-Marín R, Vidaurri-de la Cruz H, Soto-Mota LA, Férez K. Dermatoscopic Patterns in Vitiligo. *Dermatol Pract Concept*. 2023 Oct 1;13(4):e2023197
- 218) Nirmal B, Antonisamy B, Peter CVD, George L, George AA, Dinesh GM. Cross-Sectional Study of Dermatoscopic Findings in Relation to Activity in Vitiligo: BPLeFoSK Criteria for Stability. *J Cutan Aesthet Surg*. 2019 Jan-Mar;12(1):36-41.
- 219) Wang, Z. and T. Nakayama, Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm*. 2010, Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2010/535918/>
- 220) Soltysiak J, Zachwieja J, Benedyk A, Circulating SuPAR as a biomarker of disease severity in children with proteinuric glomerulonephritis. *Minerva Pediatr*. 2016, epub.
- 221) Saylam Kurtipek G, Kesli R, Tuncez Akyurek F, Plasma-soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) levels in Behcet's disease and correlation with disease activity. *Int J Rheum Dis*, 2016,
- 222) Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) in patients with acute pancreatitis (AP) - Progress in prediction of AP severity. *Pancreatology* 2017;17:24–9.
- 223) Rubina KA, Sysoeva VY, Zagorujko EI, et al. Increased expression of uPA, uPAR, and PAI-1 in psoriatic skin and in basal cell carcinomas. *Arch Dermatol Res* 2017;309:433–42.

- 224) Ostrowski SR, Katzenstein TL, Pedersen M et al. Plasma levels of intact and cleaved urokinase receptor decrease in HIV-1-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy. *Scand J Immunol* 2006;63(6):478-486.
- 225) Rabna P, Andersen A, Wejse C et al. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One* 2012;7(8):e43933.

9. EKLER

EK 1. Hasta Veri Toplama Formu.

Tarih:

- Hasta adı, soyadı
- DN
- Yaş, Cinsiyet
- Tel NO:
- Vitiligo başlangıç yaşı
- Hastalık süresi
- Tetikleyici olay: travma, stres, güneş yanığı, enfeksiyon, aşılama (son 1 yıl), ilaç kullanımı, hormonal değişimi .. vs
- Fototip:

1	Yanar, bronzlaşmaz
2	Yanar, bazen bronzlaşır
3	Bazen yanar, bazen bronzlaşır
4	Bazen yanar, orta düzeyde bronzlaşır
5	Asla yanmaz, her zaman bronzlaşır
6	Kahverengi derili

- Son 6 ayda değişiklik: ilerleme, gerileme, değişiklik yok
- Son 6 ay içerisinde spontan repig: evet sayı zaman, hayıt
- Daha önce kullandığı tedavi: topikal KS, topikal kalsipotriol, TKİ, topikal antioksidan, oral ks, dar bant UVB, psöralen UVA, ekzimer lazer, depig. Edici ajanlar, cerrahi, psikolojik destek
- Köbner Fenomeni
- Vitiligo tipi: Fokal/segmental/akrofasyal/jeneralize/universalis/ mukozal
- Halo nevüs
- Ailede vitiligo varlığı 1.derece : var/yok
- Otoimmün hastalık varlığı (Tip 1 DM, pernisiyöz anemi, otoimmün tiroidit)

- Prematür saç beyazlaması
- VIDA skoru, “+4=son 6 haftadır aktif, +3=son 3 aydır aktif, +2=son 6 aydır aktif, +1=son 1 yıldır aktif, 0=son 1 yıldır stabil, -1=son 1 yıldır stabil ve spontan repigmentasyon var” şeklinde değerlendirilmektedir. Yüksek skor hastalığın aktif olduğuna işaret etmektedir
- VYA hesaplanması
Kilo: boy: sigara:

Dermoskopi stabil/aktif

- 1) Perifoliküler hiperpigmentasyon
- 2) Perilezyonel hiperpigmentasyon
- 3) İntralezyonel telenjektazi ve eritem
- 4) Perifoliküler depigmentasyon
- 5) Trikom patern
- 6) lökotrifi
- 7) yıldız patlaması
- 8) Comet tail (yıldız kuyruğu)
- 9) Mikrokobner patern
- 10) Tapioca sago (uydu lezyonlar)
- Dermoskopi skorlaması: (keskin border, pigment network, perilesional hyperpigmentation, perifollicular pigmentation, satellite lesions, and micro-Koebner phenomenon “BPLeFoSK”
- CRP
- ANA
- CBC
- Anti tpo
- Tsh
- T4
- Açlık kan şekeri
- B12
- SUPAR

