



T.C.

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**VİTİLİGOLU HASTALARDA SERUM ADİPOKİN DÜZEYLERİ
(LEPTİN, ADİPONEKTİN) VE İNSÜLİN DİRENCİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ebru OKYAY
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Prof. Dr. Gamze SERARSLAN

HATAY – 2020

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

VİTİLİGOLU HASTALARDA SERUM ADİPOKİN DÜZEYLERİ
(LEPTİN, ADİPONEKTİN) VE İNSÜLİN DİRENCİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru OKYAY
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Gamze SERARSLAN

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından 18.U.004 proje numarası ile desteklenmiştir.

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**VİTİLİGOLU HASTALARDA SERUM ADİPOKİN DÜZEYLERİ
(LEPTİN, ADİPONEKTİN) VE İNSÜLİN DİRENCİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ebru OKYAY

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr. Gamze SERARSLAN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI
2. Prof. Dr. Gamze SERARSLAN
3. Prof. Dr. Perihan ÖZTÜRK

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLO LİSTESİ	v
V. ŞEKİL LİSTESİ	vi
VI. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ	vii
VI. TEŞEKKÜR	viii
VII. ÖZET	ix
VIII. ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Vitiligo	2
2.1.1.Tanım	2
2.1.2.Tarihçe	2
2.1.3.Epidemiyoloji	2
2.1.4.Etiyopatogenez	3
2.1.5.Histopatoloji	5
2.1.6.Sınıflama	6
2.1.7.Tanı	8
2.1.8.Ayırıcı Tanı	8
2.1.9.Eşlik Eden Durumlar	11
2.1.10.Tedavi	12
Topikal Kortikosteroidler	12
İntralezyonel Kortikosteroidler	12
Sistemik Kortikosteroidler	13
Topikal Kalsinörin İnhibitörleri	13
Topikal Vitamin D Analogları	14
Antioksidanlar	14
Fototerapi	14

Cerrahi Tedavi	15
Mikropigmentasyon	16
Depigmentasyon	16
2.2.İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom	16
2.3.Adipokinler	18
2.3.1.TNF- α	18
2.3.2.Leptin	19
2.3.3.Adiponektin	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1.Kan Örneklerinin Hazırlanması	22
3.2.Biyokimyasal Analizler	22
3.3.ELISA Ölçümleri	22
3.3.1.Leptin Ölçümü	23
3.3.2.Adiponektin Ölçümü	23
3.3.3.TNF- α Ölçümü	23
3.4.Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	24
3.5.Etik Kurul Onayı	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR	38
8. EKLER	62
9. ÖZGEÇMİŞ	65

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Bordeaux VGICC vitiligo sınıflaması (2011) (72, 73)	7
Tablo 2. NCEP-ATP III MetS kriterleri (2005 revizyonu) (183)	17
Tablo 3. Hastalık aktivitesinin (VIDA skoru) değerlendirilmesi (227)	21
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri	26
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda MetS komponentleri, insülin ve HOMA-IR değerleri	27
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda leptin, adiponektin ve TNF- α değerleri	28
Tablo 7. Leptin, adiponektin ve TNF- α düzeylerinin insülin, HOMA-IR ve VKİ ile korelasyon katsayıları	29
Tablo 8. Hastalığın yaygınlığı ile parametrelerin ilişkisi	29
Tablo 9. Hastalık aktivitesi ile parametrelerin ilişkisi	30

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarında leptin, insülin ve HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması

28



VI. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

CMV	: Sitomegalovirus
CTLA 4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4
DM	: Diabetes mellitus
DOPA	: Dihidroksifenilalanin
EGSIR	: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
HCV	: Hepatit C virüs
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA	: Homeostatik model değerlendirmesi
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL	: Interlökin
IR	: İnsülin direnci
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MART-1	: T hücresi tarafından tanınan melanom antijeni-1
MetS	: Metabolik sendrom
MITF	: Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü
MÖ	: Milattan önce
MS	: Milattan sonra
NCEP-ATP III:	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
NSV	: Nonsegmental vitiligo
PD 1	: Programlanmış hücre ölümü proteini-1
PUVA	: Psoralen-Ultraviyole A
SV	: Segmental vitiligo
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
TG	: Trigliserid
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
VETF	: Vitiligo Avrupa Görev Gücü
VGICC	: Vitiligo Küresel Sorunlar Konsensus Konferansı
VIDA	: Vitiligo Hastalık Aktivitesi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerinin yanı sıra tecrübelerinden büyük kazançlar sağladığım, her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI'ya, Prof. Dr. Gamze SERARSLAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Ebru ÇELİK'e saygılarımı sunar teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmam süresince tüm konularda desteğini gördüğüm teorik ve pratikte değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Gamze SERARSLAN'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda beraber çalışmaktan her daim keyif aldığım ve kendisinden çok şey öğrendiğim Uzm. Dr. Mehmet UZUN'a ve tüm ihtisas hayatım boyunca kader birliği yaptığım çalışma arkadaşlarım Dr. Işın Nur Sultan ÖNCÜ, Dr. Zeynel ÖNDER, Dr. Gökhan ÜÇGÜL, Dr. Selim KARTAL, Dr. Yemliha BOZKURT, Dr. Kübra ESİN KORKMAZ, Dr. Şeyma Nur DEMİRTAŞ ve Dr. Deniz DUMAN'a ve Dermatoloji Anabilim Dalı personeline sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda görev yapan ve çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Oğuzhan ÖZCAN'a, Dr. Bahar ÜNLÜ'ye ve tüm laboratuvar çalışanlarına, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARADAĞ'a yardımları için teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, beni sabırla, ilgiyle büyüten ve yetiştiren, hakları hiçbir şekilde ödenemeyecek olan başta annem Aynur ÖZTÜRK'e, babam Kerim ÖZTÜRK'e ve abim Emrah ÖZTÜRK'e teşekkürü borç bilirim.

Tezimin hazırlanışı esnasında büyük özveri gösteren, bu süreçte bana destek olan eşim Dr. Mehmet Fatih OKYAY'a ve varlığıyla en büyük mutluluk sebebim olan minik kızım Ayşe Defne OKYAY'a çok teşekkür ederim.

Dr. Ebru OKYAY
HATAY-2020

VIII. ÖZET

“Viteligolu Hastalarda Serum Adipokin Düzeyleri (Leptin, Adiponektin) ve İnsülin Direncinin Araştırılması”

Amaç: Vitiligo patogeneğinde inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda, adipokin dengesindeki düzensizlik inflamasyon, metabolik sendrom ve takiben gelişen hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma, vitiligo hastalarında metabolik sendrom (MetS) bileşenlerinin varlığını ve insülin direncini (IR) belirlemeyi ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçlamıştır. Ayrıca vitiligo hastalarında serum leptin, adiponektin, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) düzeylerinin belirlenmesi ve hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu prospektif çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran 37 vitiligo hastası (20 erkek, 17 kadın) ve 32 sağlıklı birey (16 erkek, 16 kadın) dahil edilmiştir. Katılımcıların VKİ (vücut kitle indeksi) hesaplanarak, kan basıncı ve bel çevreleri ayrı ayrı ölçülmüştür. Serum HDL-kolesterol, trigliserid (TG), insülin, TNF- α , leptin ve adiponektin düzeyleri değerlendirilmiştir. IR, homeostatik model değerlendirmesi (HOMA) metodu ile belirlenmiştir.

Bulgular: Vitiligo ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Hasta grubunun %10,8’inde (n=4), kontrol grubunun %9,3’ünde (n=3) MetS saptanmıştır. MetS komponentleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Leptin ($9,07 \pm 3,44$) ve insülin ($8,54 \pm 5,09$) düzeyleri ve HOMA-IR ($1,82 \pm 1,23$) değerleri vitiligo hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,041$; $p=0,041$). Vitiligo hastalarında kontrol grubuna göre adiponektin düzeyleri düşük ve TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuş olmasına karşın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,885$; $p=0,110$). Hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile serum adipokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: Proinflamatuvar etkili leptinin yüksek bulunması vitiligo patogeneğinde inflamasyonun rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. HOMA-IR değerlerinin ve leptin düzeylerinin her ikisinde de görülen yükseklik vitiligonun insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: adiponektin, insülin direnci, leptin, metabolik sendrom, tümör nekroz faktörü, vitiligo.

IX. ABSTRACT

"Evaluation of Serum Adipokine Levels (Leptin, Adiponectin) and Insulin Resistance in Vitiligo Patients"

Background and Aim: Inflammation is thought to play a role in the pathogenesis of vitiligo. In recent years, irregularity in the adipokine balance has been associated with inflammation, metabolic syndrome, and subsequent diseases. This study aimed to determine the presence of metabolic syndrome (MetS) components and insulin resistance (IR) in vitiligo patients, and to compare with the healthy control group. Also, it has aimed to determine serum leptin, adiponectin, tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in vitiligo patients, and to evaluate their association with disease activity and distribution.

Method: This prospective study included 37 vitiligo patient (20 male, 17 female) and, 32 healthy individual (16 male, 16 female) who were admitted to Dermatology Outpatient Clinic of Mustafa Kemal University. BMI (body mass index) of the participants were calculated, blood pressure, and waist circumference were measured individually. Serum HDL-cholesterol, triglyceride (TG), insulin, TNF- α , leptin, and adiponectin levels were evaluated. IR was determined by the homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA) method.

Results: There were no significant differences between vitiligo and control groups in age, gender, and BMI ($p=0,704$; $p=0,737$; $p=0,539$, respectively). MetS was detected in 10.8% ($n=4$) of the patient group and 9.3% ($n=3$) of the control group. There was no statistically significant difference in components of MetS between patients and controls. Leptin ($9,07\pm3,44$) and insulin ($8,54\pm5,09$) levels and HOMA-IR ($1,82\pm1,23$) values were significantly higher in vitiligo patients ($p=0,004$, $p=0,041$, $p=0,041$, respectively). Adiponectin levels were low and TNF- α levels were high in vitiligo patients compared to the control group, but there was no statistically significant difference between the two groups ($p=0,885$, $p=0,110$). Serum adipokine levels were not significantly correlated with disease activity and distribution.

Conclusion: The high leptin levels, which have a pro-inflammatory effect, support the hypothesis that inflammation plays a role in the pathogenesis of vitiligo. The elevation of both HOMA-IR values and leptin levels indicated that vitiligo accompanied by IR.

Keywords: adiponectin, insulin resistance, leptin, metabolic syndrome, tumor necrosis factor, vitiligo.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo deride ve nadiren mukozal yüzeylerde ortaya çıkan keskin sınırlı beyaz makül ve yamalarla seyreden kronik seyirli bir dermatozdur. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Stres, sitotoksik moleküllerin birikmesi, enfeksiyon, otoimmünite, mutasyonlar, değişen hücrel ortam ve bozulmuş melanosit göçünün patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (1). Otoimmün mekanizmalar jeneralize vitiligoya sebep olmaktadır, segmental veya fokal vitiligidan nörohumoral hipotez sorumlu olabilir (2).

Doğal immünite aracılı sitokinler [İnterlökin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL 15 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α)] vitiligolu hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (3). IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda artış, insülin aktivitesini baskılayarak insülin direnci (IR) ve metabolik sendrom (MetS) gelişimine katkıda bulunur (4, 5). Adipokinler, adipoz dokudan salınan ve vücutta çeşitli yollarda düzenleyici rol oynayan hormonlardır. Başlıca inflamasyon, lipid ve glukoz metabolizması üzerine düzenleyici etki gösterirler (6). IR patogeneğinde adipokinlerin rol oynadığı bilinmektedir (5). Yapılan bir çalışmada vitiligo ve kontrol grubu kıyaslandığında, vitiligo grubunda IR anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (7).

Bu çalışmada Mustafa Kemal Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında vitiligo tanısı alan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde MetS kriterleri, serum adipokin düzeyleri ve IR açısından fark olup olmadığının saptanması ve elde edilen verilerin, hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkili olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitiligo

2.1.1. Tanım

Vitiligo, fonksiyonel melanositlerin azalması sonucu meydana gelen deri, kıl folikülü ve mukozaları tutabilen, keskin sınırlı depigmente makül ve yamalarla seyreden edinsel bir deri hastalığıdır (8).

2.1.2. Tarihçe

Vitiligo uzun zaman önce farklı isimlerle tanımlanmıştır. İlk olarak Ebers papirüslerinde (MÖ 1500), deri rengini etkileyen iki hastalıktan (muhtemelen lepra ve vitiligo) bahsedilmiştir (9). İncil'deki İbranice "zoorat" kelimesinin ve Kur'an'da Arapça "baras" ve "alabras" kelimelerinin vitiligonun da dahil olduğu bir grup akromik hastalığı tanımlamak için kullanıldığı düşünülmektedir (10, 11).

Vitiligo kelimesinin ilk olarak MS 2. yüzyılda Celsus tarafından yazılan De Medicina isimli kitapta kullanıldığı bildirilmiştir (12). Fitzpatrick, vitiligo teriminin, Latince "buzağı" anlamına gelen "vitellus" kelimesinden türediğini ve hastalığın beyaz lekelerinin benekli bir buzağının beyaz lekelerine benzediğini ileri sürmektedir (13). Leider ve Rosenblum, kelimenin, Latince'de leke ya da küçük leke anlamına gelen "vitium" ya da "vitilium" kelimelerinden türetildiği görüşündedir (14).

2.1.3. Epidemiyoloji

Vitiligonun dünya popülasyonunda görülme sıklığı %0,5 ile %2 arasında değişmektedir (15). Her iki cinsiyette eşit oranda görülür (16). Her yaşta görülebilmekle birlikte hastaların %50'sinden fazlasında 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (17). Nadiren konjenital olgular da bildirilmiştir (18, 19). Erişkin

başlangıçlı vitiligo ile çocukluk çağında başlayan vitiligo görünüm olarak benzer olmasına rağmen birkaç farklılık tanımlanmıştır. Erişkin hastalarla kıyaslandığında, pediatrik hastalarda segmental vitiligo (SV) görülme olasılığı daha yüksektir (20-22) ve otoimmün hastalıklarla birliktelik daha nadirdir (23). Vitiligo tanılı 208 çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, erken başlangıçlı vitiligo (<3 yaş) hastalarında, daha geniş vücut yüzey alanının etkilendiği ve hastalığın ilerleyici seyirli olduğu gösterilmiştir (24).

Hastaların %7-50'sinde aile hikayesi olup, bu kişilerde başlangıç yaşının daha erken olduğu görülmüştür (25). Bir çalışmada vitiligolu bireylerin birinci derece akrabalarında vitiligo olma olasılığı 5 kat, diğer akrabalarında 3 kat daha fazla bulunmuştur (26).

2.1.4. Etiyopatogenezi

Vitiligo patogenezi tam olarak netlik kazanmamıştır. Bu konuda öne çıkan teoriler otoimmün, nörohumoral ve otositotoksik teorilerdir. Bu teoriler birbirinden tamamen bağımsız değildir ve birbirlerine kısmen katkıda bulunur niteliktedir (27, 28).

Patofizyolojisi oldukça heterojen olan vitiligo ile ilgili yakınsama teorisi; stres, toksik bileşiklerin birikmesi, enfeksiyon, otoimmünite, mutasyonlar, değişen hücre ortam ve bozulmuş melanosit göçünün patogeneze katkıda bulunabileceği yönündedir (1).

Vitiligo patogenezinde genetik faktörlerin rolüne bakıldığında epidemiyolojik çalışmalar non-Mendelyan, multifaktöriyel poligenik bir kalıtım paterni tariflemektedir (16, 29). Vitiligolu bir hastanın çocuklarında vitiligo gelişme olasılığı %6, tek yumurta ikizinde vitiligo gelişme olasılığı ise %23 bulunmuştur ve bu da genetik olmayan komponentlerin de vitiligo gelişiminde önemli derecede etkili olduğunu düşündürmektedir (16). Zhang ve ark. tarafından yapılan bir çalışma ile genetiğin patogeneze önemli bir rol oynadığı, farklı klinik tiplerin farklı genetik duyarlılık genleri ve çevresel maruziyetlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (30).

Otositotoksik hipotez, fenol ve türevlerinin pigment hücrelerini öldürme yeteneğine sahip olduğu gözlemine dayanır ve ilk olarak Lerner ve Nordlund

tarafından ileri sürülmüştür (31). Esansiyel bir aminoasit olan fenilalanininden tirozin sentezlenir. Fenol derivesi olan tirozin de kompleks oksidatif reaksiyonlar ile melanine dönüşür. Sentez sırasında oluşan ara ürünlerden bazıları, hücredeki diğer moleküllerle reaksiyona giren radikaller oluşturarak melanositler üzerinde toksik etki gösterebilir (32-34). Sağlıklı bireylerde intrinsik koruma mekanizmaları ile toksik ara ürünler uzaklaştırılırken, vitiligoda bu koruyucu intrinsik mekanizmalarda bozukluk olduğu ileri sürülmektedir (17). İntrinsik melanin sentez yollarından gelen toksik metabolitler dışında fenol veya kinonlar gibi toksik metabolitlere çevresel maruziyet de genetik olarak duyarlı bireylerde melanosit hasarına yol açabilir (28).

Vitiligo hastalarında hem normal deride hem de depigmente alanlarda, hücreleri oksidatif hasardan koruyan kritik bir enzim olan katalaz seviyesinde azalma saptanmıştır (35). Süperoksidi (H_2O_2) suya indirgeyen katalazın azalması sonucu artan H_2O_2 , katalaz enziminin oksidatif olarak parçalanmasına yol açarak vitiligoda bu enzimin daha da düşmesine yol açmaktadır (27).

Vitiligo hastalarının lezyonlu derisinde keratinosit ve melanositlerde kalsiyum sirkülasyonunun defektif olduğunu gösteren çalışmalarla otositotoksik teoriye yeni bir boyut kazandırılmıştır (36). Vitiligolu hastaların derilerinde biriken H_2O_2 kalmodulini okside eder ve okside olan kalmodulin fenilalanininden tirozin yapımında görev alan enzimi inaktive ederek melanin sentezinin azalmasına yol açar (37). Tioredoksin redüktaz enzimi; kalsiyum ile negatif allosterik kontrol altında olan ve H_2O_2 düzeylerini düşürerek etki gösteren, antioksidan kapasiteye sahip bir enzimdir (38). Yapılan bir araştırmada tioredoksin redüktaz enzim aktivitesi vitiligo hastalığı olanlarda sağlıklı bireylere oranla düşük bulunmuştur (36). Vitiligoda keratinosit ve melanosit içerisine kalsiyum alımının bozulması ile hücre içi serbest kalsiyum düzeyinin artışı, tioredoksin redüktaz enzimini inhibe eder. Bunun sonucunda biriken serbest radikaller hücrelerde toksik etkiye yol açar (38, 39).

Melanositlerdeki intrinsik defektlerle çevresel faktörlerin kombinasyonunun da vitiligonun başlamasında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Melanositlerin ultraviyole (UV) radyasyona ve çeşitli kimyasallara maruziyeti sonucunda reaktif oksijen radikallerinin üretiminde artış meydana gelir (40). UV radyasyon direnci ile ilişkili gen (UVRAG) deriyi fotohasarlanmaya karşı korur ve otofajide rol oynar (41). Bir çalışmada 439 kontrol grubu ve 335 nonsegmental vitiligolu (NSV) hasta

karşılaştırılmış ve iki grup arasında UVRAG geninde anlamlı derecede genotipik farklılık saptanmıştır (42).

Otoimmün hipoteze göre immün reaksiyon hücre aracılı, antikor aracılı (humoral) veya sitokinlere bağlı olabilir. Tirozin hidroksilaz antikorları, melanin konsantre edici hormon reseptörü-1, tirozinaz ve pigment hücre yüzeyi antijenleri NSV'li hastalarda SV'li hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir (43, 44). Aktif vitiligo hastalarının %80'inde melanositlere karşı IgM ve IgG tipi antikor bulunurken, stabil vitiligo hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda IgA düzeyleri düşük saptanmıştır (44). Hipopigmentasyon gelişen malign melanom hastalarında prognoz daha iyi olduğu, melanositlere karşı ortak bir immün cevap ile hipopigmentasyon olduğu ve tümoral kontrol sağlandığı ortaya konmuştur (45, 46). Lösemi ve lenfoma tedavisi için kemik iliği nakli veya lenfosit infüzyonu yapılan hastalarda vitiligo geliştiği gözlenmiştir (47-50). Hayvan modeli çalışmalarında T ve B hücre aktivitesinin baskılanmasının, hipopigmentasyonun şiddetini azalttığı gösterilmiştir (51).

Vitiligo patogeneziyle ilgili bir diğer teori de viral teoridir. Vitiligo hastalarından alınan deri biyopsi örneklerinde sitomegalovirüs (CMV) DNA'sının saptanması vitiligodaki melanosit hasarından virüslerin sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (52). Vitiligo ile kronik hepatit C enfeksiyonu (HCV) ve otoimmün hepatit arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (53). CMV ve HCV dışında Epstein-Barr virüs, hepatit E virüsü, herpes virüs ve insan immünyetmezlik virüsü de vitiligo ile ilişkili olduğu düşünülen virüslerdir (54-56). Vitiligo hayvan modeli çalışmalarında Smyth line tavuklarında hindi herpes virüs aşısı sonrası vitiligo insidansında belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir (57). Ancak literatürde viral hipotezi desteklemeyen yayınlar da mevcuttur (58, 59).

2.1.5. Histopatoloji

Vitiligo histopatolojisinin temel özelliği, dermoepidermal bileşkede melanosit hasarı olmasıdır (60). Depigmente alanda epidermiste melanin pigmentinin ve melanositlerin tam kaybı mevcutken, depigmente maküllerin sınırında rezidüel melanositlere ve az sayıda melanin granüllerine rastlanabilir (60). Ayrıca depigmente

lezyon sınırında lenfosit infiltrasyonu görülebilir ve epidermotropik lenfositler; bazal tabakada perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ile ilişkili küçük Pautrier benzeri koleksiyonlar oluşturabilir (61). Epidermal melanosit dansitesi Melan-A, MITF ve HMB45 gibi melanositlere özgü immünohistokimyasal boyalarla veya biyopsi materyalinin dihidroksifenilalaninle (DOPA) inkübasyonu yoluyla gösterilebilir (62).

2.1.6. Sınıflama

Vitiligonun sınıflandırılması değişik şekillerde yapılmıştır. Vitiligo en basit olarak Koga tarafından SV ve NSV olarak iki gruba ayrılmıştır (63). İlerleyen yıllarda SV'nin NSV'den etiyolojik nedenlerle ayrıldığı öne sürülmüştür (64). Vitiligo tanılı 481 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada dermatomal yerleşimli depigmente yamaları olan hastalar tip B, diğer olgular tip A olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tip A vitiligo herhangi bir yaşta ortaya çıkmaktayken, tip B vitiligonun genç yaşta hastaları etkilediği gözlemlenmiştir. Tip A vitiligoda yeni lezyon çıkışının yaşam boyu devam ettiği, halo nevüs ve Köbner fenomeninin yalnızca tip A vitiligoya eşlik ettiği belirlenmiştir. Alerjik veya immünolojik etiyolojinin tip A'ya daha sık eşlik ettiği görülmüştür. Bu sonuçlardan yola çıkılarak tip A ve tip B vitiligonun farklı patogenezlere sahip olduğu, tip A vitiligoda otoimmün mekanizmaların rol oynadığı, tip B vitiligoda ise etkilenen bölgede sempatik sinir disfonksiyonu olduğu hipotezi öne sürülmüştür (64). Sonraki raporlar SV ve NSV'nin birbirinden ayrı iki form olduğu görüşüne karşı çıkarak her iki formun birlikteliğiyle karakterize '*mixed*' vitiligo terimini ortaya koymuştur (65-70). SV ve NSV birlikteliği ilk kez; NSV tanısıyla derbant UVB (dbUVB) tedavisi alan hastanın lezyonlarının genelinde repigmentasyon gelişirken tedaviye dirençli segmental yerleşimli depigmente bir alan olduğunun fark edilmesiyle ortaya konmuştur (65). 2006 yılında yayımlanan bir çalışmada jeneralize vitiligoya segmental lezyonların da eşlik ettiği dört olgu daha bildirilmiştir (66). 2011 yılında yayımlanan 19 olguluk vaka serisiyle de '*mixed*' vitiligonun sınıflandırmada yer alması önerilmiştir (68).

Vitiligo Avrupa Görev Gücü (VETF), isimlendirmedeki eksikleri gidermek amacıyla 2007 yılında çeşitli tanımlamalar, sınıflama ve puanlama da dahil olmak

üzere bir dizi öneri sunmuştur (71). Vitiligo/NSV, tüm vitiligo formlarını kapsayan bir terim olarak nitelendirilmiş ve epidermiste, bazen kıl folikülünde melanosit kaybı sonucu, genellikle simetrik olan, zamanla boyutları artan beyaz yamalarla karakterize edinsel kronik pigmentasyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Ancak bu tanımlama, vitiligoyu taklit eden bir grup hastalıktan ayırt ettirecek spesifik bir tanımlama değildir. 2011 yılında Vitiligo Küresel Sorunlar Konsensüs Konferansı (VGICC), 2007 VETF sınıflamasını revize etmiştir (72). VGICC tarafından son yapılan sınıflandırmaya göre NSV terimi akrofasyal, mukozal (multifokal), jeneralize, universal ve ‘mixed’ tipleri kapsamaktadır (72, 73) (**Tablo 1**).

Tablo 1. Bordeaux VGICC vitiligo sınıflaması (2011) (72, 73).

Vitiligo tipi	Alt tipler
Vitiligo/ NSV	Akrofasyal Mukozal (birden fazla mukozal alan) Jeneralize Universal ‘Mixed’ (SV ile birlikte) Nadir varyantlar
SV	Uni-, bi- ya da plurisegmental
Tanımlanmamış/ Sınıflanmamış vitiligo (UnV)	Fokal Mukozal (tek alanda)

Jeneralize vitiligo en sık görülen vitiligo formudur. Vücudun herhangi bir yerinde asemptomatik beyaz maküllerle karakterizedir ve tutulum sıklıkla simetriktir. Akrofasyal vitiligo genellikle yüz, el ve ayaklara sınırlı vitiligo tipidir. Universal vitiligo vücut yüzeyinin %80-90’ının tutulduğu vitiligo formu olup, koyu tenli bireylerde kolaylıkla fark edilirken açık tenli bireylerde fark edilmesi zor olabilir.

Segmental vitiligo bir ya da birden fazla segmenti tutabilir, tutulan segment sayısına göre alt tiplere ayrılır. Unisegmental form en sık görülen SV formudur. Segmental lezyonlar genellikle tek taraflı, orta hattı geçmeyen bir ya da birkaç adet lezyonla seyreder. Fokal vitiligo, tipik segmental dağılıma uymayan edinsel, küçük, izole hipopigmente lezyonla seyreden vitiligo için kullanılan bir terimdir.

Mukozal vitiligo oral ve/veya genital mukozada depigmente yamalarla seyredir. Genital mukozanın tutulumunda liken sklerozdan ayırt etmek önemlidir, histopatolojik inceleme ile ayırt edilebilir (74).

2.1.7. Tanı

Vitiligo tanısı anamnez ve fizik muayene ile konulmaktadır. Ayırıcı tanı için histopatolojik inceleme, Wood lambası ile muayene ve dermoskopik inceleme gerekebilir.

Wood lambası 365 nm dalga boyunda UVA ışığıdır. Hipopigmente ve depigmente lezyonların ayırımında kullanılır. Lezyonların Wood lambası altında daha belirgin hale gelmesi vitiligo lehinedir. Tanı sonrası tedaviye yanıtı değerlendirmede noktasal repigmentasyonun saptanmasında ve yeni gelişen, deri tipi I-II olan kişilerde gözle fark edilemeyen lezyonların tespitinde de Wood lambası ile muayene oldukça önemlidir (75). Epidermal greftleme ile ilgili yapılan bir çalışmada ameliyat öncesinde hastalığın stabil olduğunu doğrulama ve greftleme sonrası erken repigmentasyonun tespitinde Wood lambası kullanımı önerilmektedir (75).

Dermoskopik incelemede perifoliküler repigmentasyon tedaviye iyi yanıtı gösterirken, yıldız patlaması ve mikro-Köbner görünümü hastalığın ilerlediğinin göstergesidir. Dermoskopide pigment ağında değişiklik, perifoliküler ve perilezyonel hiperpigmentasyon görülmesi, Wood lambasıyla diffüz beyaz parlaklık görülmesi ilerleyici vitiligoya ait bulgulardır ve ilerleyici vitiligo tanısında dermoskopik değerlendirme histopatolojiden daha güvenilir bulunmuştur (76). Depigmente alanlarda perifoliküler pigment görülmesi hastalığın fokal aktivitesini veya repigmentasyonu gösterir (77). Perifoliküler pigmentasyon aktif vitiligoyu gösterirken, perifoliküler depigmentasyon stabil hastalığa işaret etmektedir. Bu şekilde dermoskopik olarak hastalık stabilitesi ortaya konularak cerrahi tedavi için uygunluk belirlenebilir (78).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Lökoderma ve hipopigmentasyon terimleri deri rengindeki açılmayla karakterize bozuklukları tanımlamak için kullanılır. Ayırıcı tanı için lezyonların

dağılımını (lokalize veya yaygın), lezyon paternini (guttat/konfeti vb.) ve pigment kaybının derecesini (depigmente veya hipopigmente) belirlemek klinik yaklaşımda faydalıdır (79).

Kimyasal lökodermada, melanom ilişkili lökodermada ve skleroderma lökodermada histolojik görünüm oldukça benzer olduğu için ayırında klinik bulgulara başvurulur, histopatolojik inceleme gerekli değildir. Ancak atrofinin, indurasyonun, duyu kaybının ve alopesinin eşlik ettiği durumlarda veya konvansiyonel tedavilere dirençli depigmentasyon varlığında biyopsi gerekebilir (80).

Kimyasal lökoderma, genetik olarak duyarlı bireylerde belirli maddelere tekrarlayan maruziyetten kaynaklanan edinsel bir hastalıktır (81). Fenol türevleri, katekol türevleri ve sülfhidriller en sık sebep olan kimyasallardır. Fabrika işçileri, kozmetologlar ve böcek ilacı uygulayıcıları risk grubundadır (82, 83). Parafenilen diammin, monobenzil eter hidrokinon, paratersiyer butil fenol ve azo boyaları sık karşılaşılan kimyasal tetikleyicilerdir (83). Kimyasal lökodermadan sorumlu tetikleyici ajanın tanımlanmasında yama testi yardımcı olabilir (83). Kimyasal lökodermanın erken evresinde hastaların %90'ında maruziyet bölgesinde çok sayıda konfeti maküller oluşur, bunlar zamanla birleşme eğilimindedir. Hastaların %25'inden fazlasında ise kimyasal maddenin temas ettiği bölgeden uzakta depigmente lezyonlar gelişebilir ve bunlar çoğunlukla vitiligo olarak yanlış tanı alır (83, 84).

Malign melanoma veya malign melanom tedavisinde kullanılan anti-CTLA4 ve anti-PD1 immünoterapilerin yan etkilerine bağlı olarak vitiligo benzeri depigmentasyon gelişebilir (85). İmmünoterapiye bağlı lökoderma gelişimi, melanom için pozitif prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (86, 87). Melanom ilişkili lökodermanın ortalama başlangıç yaşı 55'tir, vitiligo ise 50 yaş üzerinde nadiren gelişir (88). Melanom ilişkili lökoderma düşündürecek ek özellikler arasında Köbner fenomeni yokluğu, ailede vitiligo öyküsü olmaması, güneş gören bölgelere lokalize depigmentasyon ve çoklu benekli depigmente maküller bulunmaktadır (85, 89). Serumda MART1'e (T hücreleri tarafından tanınan melanom antijeni-1 veya Melan-A) karşı gelişen antikörün tespiti, malign melanomu vitiligodan ayırt etmede faydalıdır (90).

Sistemik sklerozda üç tip pigment bozukluğu tanımlanmıştır; vitiligo benzeri depigmentasyon (fibrozis olmaksızın), güneş gören bölgelerde hiperpigmentasyon ve sklerotik alanda hipopigmentasyon/ hiperpigmentasyon (91-93). Vitiligo benzeri fenotip veya “tuz-biber görünümü”, sistemik sklerozun erken döneminde, tipik olarak retroaurikuler bölge, saçlı deri, alın, göğüs veya gövdede perifoliküler pigmentasyonun eşlik ettiği depigmentasyonla karakterizedir (91, 94-97). Bu görünüm vitiligonun repigmente lezyonlarıyla karışabilir (98).

Tropikal hastalıklardan kronik onkoserkariazis ve tersiyer pinta depigmente lezyonlara yol açabilir (99, 100). Nadir görülmesine rağmen sekonder sifiliz hastalarında depigmente ve hipopigmente makül ve yamalar görülebilir (101, 102).

Postinflamatuvar depigmentasyon; kortikosteroid enjeksiyonu ve kriyoterapi, yanık, lazer uygulanması veya şiddetli kaşıma gibi deriyi travmatize eden durumlar sonrası ortaya çıkabileceği gibi diskoid lupus eritematozus gibi inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak da gelişebilir (80, 103, 104).

Liken skleroz ve meme-dışı Paget hastalığı depigmentasyonla seyredebilir ve genital bölgede vitiligo benzeri depigmentasyon görüldüğünde akla gelmelidir (105, 106).

Pitriazis alba ve tinea versicolor da görülen hipopigmentasyon vitiligo ile karışabilir. Pitriazis alba, atopik diyetle ilişkili olan çocuklarda sıklıkla güneş gören alanlarda üzeri hafif skuamli hipopigmente yamalarla seyreder. Bazen yamaların üzerinde skuam olmayabilir ve vitiligonun erken evresiyle karışabilir. Tinea versicolor etkeni olan *Malessezia furfur* tirozinazı inhibe eden azelaik asit metabolitiyle hipopigmentasyona yol açar (107). Wood lambasıyla muayene veya kazıntının potasyum hidroksit damlatılarak incelenmesiyle tanı konulabilir. Koyu tenli kişilerde antifungal tedavi sonrası hipopigmentasyon uzun süre kalabilir.

Piebaldizm sıklıkla vitiligo ile karıştırılır. Piebaldizm konjenital ve aileseldir. Vitiligodan farklı olarak, piebaldizmdeki depigmente lezyonlar şekil ve boyut olarak nispeten stabildir (79).

Nevus depigmentozus ve nevus anemikus fokal vitiligo ile ayırıcı tanıya giren konjenital lezyonlardır, bazen doğumda görünür olmayabilir (80). Nevus depigmentozusun klinik olarak iki alt tipi bulunmaktadır. İlki ve en yaygın olanı, tırtıklı sınırlarla çevrili tek, yuvarlak veya oval yama şeklinde olan izole tiptir (108).

İkincisi segmental tiptir. Segmental tip, Blaschko çizgileri boyunca seyredebilir ve izole tipe göre daha büyük ve keskin sınırlıdır (109). Lam ile baskı uygulandığında normal deri ile hipopigmente deri arasındaki renk farkının kaybolması ve hipopigmente alana friksiyon uygulandığında eritem oluşmaması nevus anemicusun ayırt ettirici özelliklerindendir (110-112).

Vitiligonun guttat lezyonları, diğer guttat lökodermalarla ayırıcı tanıya girer. İdiyopatik guttat hipomelanoz, psoralen-UVA (PUVA) tedavisinden sonra ortaya çıkan punktat lökoderma, Darier hastalığı, liken skleroz, pitriazis likenoides kronika, tuberosklerozun konfeti benzeri lezyonları ve kseroderma pigmentosum bu gruptadır (8).

Mikozis fungoides (MF) derinin T hücreli lenfomasıdır. Hipopigmente varyantı genel olarak nadir görülmekle birlikte, çocuklarda nispeten daha sıktır (113, 114). Hipopigmentasyonun homojen olmaması, eritemli kenar veya hafif infiltrasyon olması hipopigmente MF'yi düşündürecek bulgulardır (114).

2.1.9. Eşlik Eden Durumlar

Vitiligo çeşitli otoimmün, sistemik ve dermatolojik bozukluklarla ilişki bulunmuştur (115). Vitiligoya eşlik ettiği bildirilen otoimmün hastalıklar içerisinde otoimmün tiroid hastalıkları, alopesi areata, diabetes mellitus (DM), pernisiöz anemi, sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, Addison hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Sjögren hastalığı, dermatomiyozit, skleroderma ve psöriazis yer almaktadır (16, 116-119). Bunların içerisinde otoimmün tiroid hastalığı en sık saptanan komorbid otoimmün hastalıktır (118). Vitiligoya otoimmün hastalık eşlik etme prevalansı toplumdan topluma değişiklik göstermektedir. Kuzey Amerika'da %19-30 (120-122), Hindistan'da %2.94 (123), Japonya'da %20.3 (124), Tayvan'da %14.4 (125), Avrupa'da %15.4-41.5 (126, 127), Afrika'da %2.8 (128) ve İran'da %25.8 (129) oranında vitiligo-otoimmün hastalık birlikteliği bildirilmiştir. Türkiye'de ise bu oran %55 bulunmuştur ve bu yüksek prevalansın nedeni akraba evliliklerinin yaygın oluşuna bağlanmaktadır (119).

2.1.10. Tedavi

Tedavi yaklaşımında en önemli nokta hastayı vitiligo ve tedavi süreciyle ilgili bilgilendirmektir. Vitiligonun kronik bir hastalık olduğu, repigmentasyon sürecinin yavaş ilerleyebileceği ve hastalığın tekrarlayabileceği hastaya anlatılmalıdır. Tedavide öncelikli amaç hastalığın ilerlemesini durdurmaktır (130).

Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler (TKS) yaygın lezyonlarda olmasa da lokalize hastalıkta iyi bir tedavi seçeneğidir. Vücut yüzey alanının %10'undan daha azının tutulduğu durumlarda birinci basamak tedavi seçeneğidir (131). TKS ile tedavi edilen alanlardan alınan biyopsi örneğinin ışık ve elektron mikroskopunda incelendiği bir çalışmada TKS uygulanan alanda kontrol grubuna kıyasla fonksiyonel melanosit sayısının arttığı ve melanositlerin DOPA pozitifliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (132). Tek başına kullanılabileceği gibi diğer tedavi modaliteleriyle kombine edilebilir. Fototerapinin 3-4 ay boyunca tek başına verilmesinin etkin olmadığı durumlarda TKS ile kombinasyonun tedaviye yanıtı hızlandığı ve kümülatif UV maruziyetini azalttığı gösterilmiştir (133). Çeşitli çalışmalarda jeneralize ve lokalize vitiligo tedavisinde sınıf III TKS'lerin tek başına veya fototerapiyle kombine uygulanmasının plaseboya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (134). TKS'lerin etkisini inceleyen tüm çalışmalarda atrofi, telenjektazi, hipertrikoz ve akneiform papüller başta olmak üzere steroide bağlı yan etkiler bildirilmiştir (135, 136). Bu yan etkileri en az indirmek için aralıksız uzun süreli tedavilerden kaçınılmalıdır.

İntralezyonel Kortikosteroidler

İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonunun potansiyel etkisini araştıran bir çalışmada intralezyonel distile su ile karşılaştırmalı olarak sonuçlara bakılmış ve repigmentasyonda anlamlı fark bulunmamıştır (137). Wang ve ark. tarafından

yapılan bir çalışmada intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonuyla 9 hastanın tümünde %80-90 oranında repigmentasyon sağlanmıştır (138).

Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler, yeterli süre ve dozda kullanılırsa, hastalığın aktivitesini durdurabilir ancak genel olarak stabil vitiligoyu repigmente etmede etkili değildir (139, 140). 0,3 mg/kg/gün dozda 2 ay boyunca düşük doz oral kortikosteroid verilmesi sonrası 2 ay içinde kademeli olarak doz azaltımı uygulanan hastalarda ciddi yan etki olmaksızın %87,7'sinde vitiligo aktivitesinin durduğu ve %70,4'ünde repigmentasyon olduğu görülmüştür (141). Progresif unstabil vitiligosu olan 444 hastada maksimum 6 aylık düşük doz oral mini-pulse deksametazon tedavisi ile hastaların %90'ından fazlasında hastalık aktivitesinin durduğu, tedavi süresi 9 aya uzatıldığında ise başarı oranının %95'e ulaştığı gösterilmiştir (142).

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri takrolimus ve pimekrolimustur. Takrolimus %0,1 erişkinlerde, takrolimus %0,03 ve pimekrolimus %1 ise 2 yaş üzerinde onaylıdır. TKS'ler gibi atrofi vb. yan etkileri olmadığından daha uzun süre kullanılabilir ve yüz, genital bölge ve kıvrım yerleri gibi derinin ince olduğu alanlarda güvenle tercih edilebilir. İmmüsupresyon yapmadan etki gösterir (143). Topikal klobetazol dipropionat ve takrolimusun etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda etkinlik benzer bulunmuştur ve plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (144, 145). Takrolimusun günde iki kez kullanımı, bir kez kullanıma göre daha etkin bulunmuştur (146). Monoterapi ve fototerapi ile kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında kombine tedavi, monoterapiye ve plaseboya göre anlamlı derece etkili bulunmuş, ancak el ve ayak gibi UV radyasyona dirençli bölgelerde yetersiz yanıt görülmüştür (147).

Topikal Vitamin D Analogları

Vitamin D analogları, psöriazis tedavisinde kullanıldığında yan etki olarak hiperpigmentasyona neden olmaları üzerine vitiligoda kullanılmaya başlanmıştır. Esas olarak PUVA, dbUVB veya excimer (308 nm) lazer sırasında destekleyici bir tedavi olarak önerilmiştir (148-150). Vitamin D analogu olan kalsipotriolün PUVA ile kombinasyonu, tek başına PUVA tedavisinden daha etkili bulunmuştur (151, 152).

Antioksidanlar

Oksidatif stres ve serbest radikallerin vitiligo patogeneğinde rol oynadığı düşüncesinden yol çıkılarak yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, fototerapiye topikal psödokatalaz ve süperoksit dismutaz eklenmesinin ek yararı olmadığı gösterilmiştir (153). Özellikle açık tenli bireylerde baş ve boyun bölgesi lezyonlarının repigmentasyonunda, Polypodium leucotomas'ın dbUVB ile kombinasyonu plaseboya göre daha etkili bulunmuştur (154). Randomize kontrollü bir çalışmada dbUVB ile oral antioksidan (alfa lipoik asit, vitamin C ve E, çoklu doymamış yağ asitleri ve sistein monohidrat içeren) tedavi kombinasyonu 35 NSV'li hastada uygulanmış ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. İki ay sonra tedavi uygulanan grupta plaseboya göre, katalaz aktivitesinde anlamlı artış ve reaktif oksijen radikallerinin üretiminde anlamlı azalma bildirilmiştir (155). Oral minosiklinle yapılan çalışmalarda, minosiklinin melanositleri hidrojen peroksit'e bağlı apoptoza karşı koruyarak antioksidan etki gösterdiği, erken evre vitiligoda oral minosiklinin melanosit kaybını önleyebileceği ve hastalığın ilerlemesini durdurabileceği ileri sürülmüştür (156, 157).

Fototerapi

Vitiligoda dbUVB, genişbant UVB, PUVA ve excimer lazer gibi çeşitli fototerapi yöntemleri kullanılabilir.

dbUVB vitiligo tedavisinde oral PUVA'dan daha etkili bulunmuştur (158-161). dbUVB ile repigmentasyon oranları daha yüksek saptanmış ve

repigmentasyonun daha uzun süre kalıcı olduğu görölmüştür (158). Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak UVB'nin aktive ettiği vitamin D3 senteziyle açıklanabileceği düşünölmektedir (162). Son yıllarda yapılan çalışmalarda dbUVB'nin düşük D vitamini düzeylerini arttırabileceği ve bunun repigmentasyon oranını etkileyebileceği ileri sürölmektedir (163, 164).

Wu ve ark. tarafından yapılan çok merkezli, randomize kontrollü, bilateral karşılaştırmalı bir çalışmada baş ve boyun bölgesinde excimer lazer ve takrolimus etkinliği karşılaştırılmış, excimer lazer uygulanan grupta repigmentasyon oranı takrolimusa göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (165). Excimer lazer ile takrolimus kombinasyonu ve tek başına excimer lazerin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde ise kombinasyon tedavisi daha başarılı bulunmuştur (166).

Cerrahi Tedavi

Medikal tedavilere yanıt vermeyen lokalize vitiligo lezyonlarında cerrahi tedavi düşünölebilir. Cerrahi tedavi için asıl kriter lezyonların stabil olmasıdır. Son 6 ayda yeni lezyon çıkışının olduğu aktif hastalıkta, Köbnerizasyon ve keloidal yatkınlık durumlarında yapılması önerilmemektedir (167).

Cerrahi tedavi hücresele greft veya doku grefti şeklinde yapılabilmektedir. Hücresele greftlemede otolog donör alandan toplanan epidermal hücreler depigmente alana nakledilir. Hücresele greftlemenin doku greftlemeye göre avantajı, donör alandan daha geniş olan akromik deri bölgelerine tedavinin mümkün olmasıdır. Ayrıca transplante edilen melanositlerin kıl foliküllerine retrograd göçü ile lökotrişinin de tedavisinde etkinlik sağlayabilmektedir (168, 169). Hücresele greftleme; kültüre melanosit ya da epidermal hücre transplantasyonu şeklinde ve kültüre edilmemiş epidermal hücre ya da kıl folikülü dış kök kılıfı transplantasyonu şeklinde yapılabilmektedir. Doku greftleri; *punch* greftler, emme bülü epidermal grefti ve ultra ince kalınlıkta greftlerden oluşmaktadır (170).

Mikropigmentasyon

Mikropigmentasyon dudaklar, areola ve parmak distallerinde tercih edilen, pigment granülleri enjeksiyonun yapıldığı bir dövme yöntemidir. Bu yöntemle kozmetik olarak kabul edilebilir sonuçlar elde etmek mümkündür (171).

Depigmentasyon

Depigmentasyon, normal pigmente alanın neredeyse kalmadığı çok yaygın vitiligo lezyonu olan hastalarda tercih edilebilecek bir yöntemdir. Monobenzil eter, hidrokinon türevi olan depigmentasyona yol açan bir kimyasal ajandır (172). Monobenzil eter dışında Q-switch Ruby ve Alexandrite lazerler de tek başına veya metoksifenol ile kombine olarak depigmentasyon tedavisinde kullanılabilir (173). İmatinib, imikuimod ve difensipron depigmentasyon tedavisinde kullanılabilecek yeni ajanlardır (173).

2.2. İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom

MetS tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttıran, birden fazla risk faktörünün bir arada bulunduğu metabolik bir disfonksiyondur (174, 175). MetS tanımı hipertansiyonu, dislipidemi, abdominal obeziteyi ve hiperglisemi içerir. Sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında MetS olan kişilerde tip 2 DM riski 5 kat, inme ve miyokard enfarktüsü riski ise 3 kat daha fazla bulunmuştur (176).

MetS için farklı bilimsel topluluklar tarafından tanı kriterleri oluşturulmuştur. İlk olarak 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlanmış olup (177), 1999'da Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGSIR) tarafından revize edilmiştir (178). Daha sonra Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) tarafından belirlenen kriterlerde; bel çevresi ölçüsünde artış, trigliserid (TG) yüksekliği (≥ 150 mg/dL), HDL-kolesterol düşüklüğü (kadında < 50 mg/dL, erkekte < 40 mg/dL), kan basıncı yüksekliği ($\geq 130/85$ mmHg), açlık kan şekeri yüksekliği ortak kriterlerdir (179, 180). Bu kriterlerden bel çevresi ölçüleri farklılık göstermektedir. IDF

kriterlerine göre bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda ise 80 cm ve üzerinde olması; NCEP-ATP III kriterlerinde ise erkeklerde 102 cm, kadınlarda ise 88 cm ve üzerinde olması kriter olarak alınmıştır. IDF kriterleri baz alındığında bel çevresi ve diğer kriterlerden ikisinin varlığı MetS tanısı için gerekli iken, NCEP-ATP III kriterlerine göre bu beş kriterden herhangi üçünün olması tanı koydurucudur. NCEP-ATP III, IDF ve WHO tanı kriterleri farklı sensitivite ve yanlış pozitiflik oranları olmasına rağmen kardiyovasküler hastalık ve DM gelişim riskini öngörme başarıları benzer bulunmuştur (181). WHO'nun kriterlerinde oral glukoz tolerans testi gerekirken, NCEP-ATP III kriterlerine göre sadece açlık kan şekeri değerlendirmesi yeterlidir (182). 2001 yılında belirlenen NCEP-ATP III kriterleri 2005 yılında revize edilmiştir (183) (Tablo 2).

Tablo 2. NCEP-ATP III MetS kriterleri (2005 revizyonu) (183).

Kriterler	Eşik değerler
Artmış bel çevresi	≥ 102 cm (erkeklerde)
	≥88 cm (kadınlarda)
TG yüksekliği	≥150 mg/dL ya da
	TG yüksekliği için ilaç kullanıyor olmak
HDL-kolesterol düşüklüğü	<40 mg/dL (erkeklerde)
	<50 mg/dL (kadınlarda)
	ya da
	HDL-kolesterol düşüklüğü için ilaç kullanıyor olmak
Kan basıncı yüksekliği	≥130 mmHg sistolik kan basıncı ya da
	≥85 mmHg diastolik kan basıncı ya da
	Antihipertansif ilaç kullanıyor olmak
Açlık kan şekeri yüksekliği	≥100 mg/dL ya da
	Açlık kan şekeri yüksekliği için ilaç kullanıyor olmak

İnsülin, kan şekeri düzeyini düşüren bir hormondur. Bu düzenleme iki şekilde olur: Adipoz doku ve iskelet kası içerisine glukoz alımını stimüle ederek ve/veya hepatik glukoneogenezi ve dolaşıma glukoz salınımını baskılayarak (184). IR, insüline bozulmuş yanıt olarak tanımlanmaktadır ve tip 2 DM etiyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır (185). Çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi), kemokinlerin ve adipokinlerin indüklediği doku-spesifik inflamatuvar yanıt, IR gelişiminde esas rolü oynamaktadır (186-188). Proinflamatuvar mediatörlere kronik maruziyet, pankreastaki adacık hücrelerinde insülin sinyal reseptörlerinin aktivasyonunu bloke eder (186, 189).

Vitiligo patogenezinde inflamatuvar süreçte rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda artış olması insülin aktivitesini baskılayarak IR ve MetS gelişimine de katkıda bulunur (4, 5). Vitiligo hem tip 1 DM hem de tip 2 DM ile birliktelik gösterebilmektedir (190). Vitiligoda ve DM’de serbest radikallere ve melanositler için sitotoksik olan çeşitli sitokinlerin salınımına bağlı olarak melanosit apoptozu meydana gelmektedir (191).

2.3. Adipokinler

Adipoz doku, adipokin denilen biyoaktif mediatörlerin ve sitokinlerin salınımının gerçekleştiği endokrin bir organdır (6). Adipositlerden salınan başlıca sitokinler ve adipokinler arasında leptin, adiponektin, visfatin, resistin, omentin, vaspin, TNF- α , IL-6, monosit kemoatraktan protein-1, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, anjiotensinojen, retinol bağlayıcı protein-4, serum amiloid-A yer almaktadır (192-197). Adipokinler başlıca hemostaz, kan basıncı, inflamasyon, immün sistem, ateroskleroz, lipid ve glukoz metabolizması üzerinde düzenleyici etki gösterir (6).

2.3.1. TNF- α

Kaşektin olarak da adlandırılan TNF- α esas olarak monositler ve makrofajlarda eksprese edilen, inflamasyon ve otoimmün hastalıklarda merkezi role

sahip olan proinflamatuvar bir sitokindir (198). Beyaz adipoz dokunun sekretuar fonksiyonunun tanımlanması 1990'ların başında, adipositlerden TNF- α sentezi ve salınımının keşfiyle olmuştur (197). Obezitede ekspresyonu artan TNF- α 'nın IR indüksiyonunda önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir (199, 200). Daha sonra, TNF- α 'nın yağ dokusunda lipoliz ve apoptoz uyarımı gibi geniş metabolik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (201, 202).

TNF- α verilen sıçanlarda IR geliştiğinin gösterilmesi ve IR olan obez ratlarda TNF- α ekspresyonunun artmış bulunması, TNF- α 'nın IR patogenezinde önemli rol oynadığı tezini destekleyen bulguların başında gelmektedir (203). Yağ dokusundan TNF- α ekspresyonu obezite ile ilişkilidir ve kilo kaybı ile azalır (197, 204, 205).

Keratinositlerden sentezlenen sitokinler arasında yer alan TNF- α melanosit proliferasyonunu ve melanogenezi parakrin etkiyle inhibe eder (206). TNF- α ayrıca melanositlerin apoptotik yolağını etkileyerek vitiligo patogenezinde rol oynar (207). Bir çalışmada T helper 1 (Th1) hücreleri tarafından salgılanan TNF- α 'nın, hastalığın aktivitesi ile orantılı olarak arttığı, bu nedenle de agresif tedavi gerektiren ilerleyici hastalığı olan hastaları tanımlamak için bir biyobelirteç görevi görebileceği ileri sürülmüştür (208). Başka bir araştırmada TNF- α inhibisyonunun vitiligonun ilerlemesini durdurduğu, ancak paradoksal olarak diğer otoimmün hastalıkları için anti-TNF (özellikle adalimumab ve infliksimab) kullanan hastalarda yeni vitiligo geliştiği görülmüştür (209).

2.3.2. Leptin

1994'te *ob* (obez) geninden üretilen leptin hormonunun tanımlanması, beyaz adipoz dokunun fizyolojik rolüne yeni bir bakış açısı kazandırmıştır (195, 210). Leptinin tanımlanması, adipoz dokunun bir endokrin organ olduğu ve adipositlerin majör endokrin hücreler olduğu farkındalığına yol açmıştır. Leptin, adiposit kaynaklı hormonlar için prototip kabul edilmektedir (210). Her ne kadar leptinin mide, kıl folikülleri, yumurtalıklar ve plasenta da dahil olmak üzere bir dizi başka bölgede sentezlendiği gösterilmiş olsa da, leptin üretiminin %80'inden subkutan yağ doku sorumludur (195, 211). Dolaşımdaki leptin vücut yağ kütlesi ile doğru orantılıdır (212). Leptin sinyalleri hedef hücreler üzerinde bulunan leptin reseptörü yoluyla etki

gösterir ve tokluk, iştah, gıda alımı, üreme fonksiyonu, doğurganlık, ergenlik, aktivite, enerji harcaması, aterosklerozün düzenlenmesinde önemli role sahiptir (210, 212). Leptin hipotalamusta iştah azaltıcı etkiye sahiptir (213). Leptin artışı direkt olarak oreksijenik peptitlerden nöropeptit Y ve aguti-ilişkili peptidi baskılayarak iştahı azaltır (212). *ob* geninde mutasyon taşıyıcılığı olan aşırı obez *ob/ob* fenotipinde fare modelinde, mutasyonun leptin eksikliğine yol açtığı görülmüştür (195, 210). Leptin reseptör gen mutasyonu ise *db/db* fenotipli farelerde obezite ve diyabetle ilişkili bulunmuştur (214). Obezite, artmış leptin düzeyleriyle ilişkilidir (215, 216). İnsülin leptin salınımında önemli rol oynamaktadır. İnsülinin in vivo ve in vitro koşullarda leptin üretimini uyardığı ve leptin ile insülin arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (217).

2.3.3. Adiponektin

Adiponektin yağ dokusu kaynaklı bir hormondur. Anti-inflamatuar, antidiyabetik ve antioksidan etki gösterir. Glukoz üretiminde rol oynayan genleri inhibe ederek hepatik glukoneogenezi baskılar ve bu etki sayesinde insülin duyarlılığını artırır (218, 219). Proinflammatuar sitokinleri inhibe eder, anti-inflamatuar sitokinleri ise indükler (219). Adiponektin düzeyleri vücut kitle indeksi (VKİ) ve obeziteyle ters korelasyon gösterir (220, 221). Adiponektin MetS'nin 'potansiyel biyomarkeri' olarak adlandırılmaktadır (222). Proinflammatuar sitokinlerin yağ dokusundan adiponektin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (223). İmmün-aracılı hastalıklarla serum/plazma adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir meta-analizde tip 1 DM, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalığı olanlarda adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ve adiponektinin immün-aracılı hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (224). Behçet hastalarıyla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir meta-analizde Behçet hastalığı olanlarda adiponektin düzeyleri anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (225). Bavoso ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada psöriazisi olan obez hastalarda adiponektin düzeyleri obez kontrollere göre düşük bulunmuş ve psöriazis ile adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkinin obezite varlığına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (226).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine Temmuz 2018-Şubat 2020 tarihleri arasında başvuran ve klinik olarak vitiligo tanısı alan 37 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve VKİ açısından hasta grubu ile uyumlu 32 sağlıklı gönüllü alındı. 18 yaşından küçük olanlar, gebe olanlar, daha önceden tanı konmuş DM, hipertansiyon, hipotiroidi veya malignite öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Değerlendirmeye alınan vitiligo hastalarının demografik bilgileri ve ayrıntılı anamnezleri alınarak Wood lambası ile muayene edildi ve depigmente alanlar belirlendi. Hastalar yaş, cinsiyet, vitiligonun klinik tipleri, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık aktivitesi, hastalığın yaygınlığı, özgeçmiş ve soygeçmişte otoimmün hastalık varlığı yönünden ayrıntılı bir şekilde değerlendirildi. Hasta grubunda vitiligo hastalık aktivitesi (VIDA) skoru hesaplandı (227) (**Tablo 3**).

Tablo 3. Hastalık aktivitesinin (VIDA skoru) değerlendirilmesi (227).

Hastalık aktivitesi (yeni lezyon çıkış zamanına göre)	VIDA skoru
Son 6 hafta içinde aktif	+4
6 hafta-3 ay arası aktif	+3
3-6 ay arası aktif	+2
6 ay-1 yıl arası aktif	+1
Son 1 yıldır stabil	0
Stabil ve beraberinde repigmentasyon	-1

Her iki çalışma grubunda açlık kan şekeri, serum lipid profili (HDL-kolesterol, TG), insülin, TNF- α , leptin ve adiponektin düzeylerine bakıldı. Homeostatik model değerlendirmesi (HOMA) yöntemiyle IR hesaplandı. HOMA-IR [Açlık kan şekeri (mg/dL) x Açlık insülin (μ U/mL) / 405] formülü ile hesaplanmaktadır (228).

MetS kriterlerini belirleyebilmek için bel çevresi ve kan basıncı ölçümü yapıldı. VKİ kilo(kg)/boy(m²) formülüyle hesaplandı. Bel çevresi, 12. kosta alt sınırı ile spina ischiadica major arasında kalan mesafenin tam ortasından paralel olarak ölçüldü. Kan basıncı ölçümleri sistolik ve diastolik olarak, en az 5 dakika dinlenme sonrası her iki koldan ölçülerek matematiksel ortalamaları kayıt altına alındı. Hasta ve sağlıklı bireyler 2005 yılında revize edilen NCEP-ATP III kriterleri yönergesine göre MetS açısından değerlendirildi (183).

3.1. Kan Örneklerinin Hazırlanması:

Hastalardan en az 8 saatlik açlık sonrası jelli biyokimya tüplerine 8 mL kan örneği alındı. Örneklerin pıhtılaşması için 20 dakika bekletildi. Sonrasında 1500 x G'de 10 dakika süreyle santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrası serum örnekleri 2 mL'lik ependorflara porsiyonlanarak çalışma gününe kadar -80°C' de saklandı.

3.2. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı. Serum T3, T4, TSH ve insulin düzeyleri ticari reaktifler kullanılarak Siemens Advia Centaur XP tam otomatik immünassay otoanalizörü ile direkt kemilüminesan yöntem ile çalışıldı. Serum TG, HDL-kolesterol ve açlık kan şekeri düzeyleri ise Siemens Advia 1800 tam otomatik biyokimya otoanalizöründe spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı.

3.3. ELISA Ölçümleri

Serum leptin, adiponektin ve TNF- α düzeyleri Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ELISA Laboratuvarı'nda çalışıldı.

3.3.1. Leptin Ölçümü

Leptin ölçümü için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Boster katalog no: EK0437, USA) ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm’de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar 4PL (four parameter logistic) eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0.0625-4 ng/mL’dir. Standart eğriden okunan konsantrasyon, dilüsyon faktörü (x3) ile çarpıldı. Hassasiyet <0.01 ng/mL’dir. Presizyon, intra-assay CV <5.2 % inter-assay CV <7% ‘dir.

3.3.2. Adiponektin Ölçümü

Adiponektin ölçümü için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Invitrogen katalog no: BMS2032-2, USA) ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm’de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar 5PL (five parameter logistic) eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0.23-15 ng/mL ve hassasiyet 0.012 ng/mL dir. Standart eğriden okunan konsantrasyon, dilüsyon faktörü (x 1000) ile çarpıldı.Presizyon, intra-assay CV <4.2 % inter-assay CV <3.1 % ‘dir.

3.3.3. TNF- α Ölçümü

TNF- α ölçümü için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Boster katalog no: EK0525, USA) ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm’de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar 4PL (four parameter logistic) eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 7.8-500 pg/mL ve hassasiyet <1pg/mL’dir. Presizyon, intra-assay CV <6.7 % inter-assay CV <7.4 % ‘dir.

3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile belirlendi ve normal dağılıma sahip özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann-Whitney u testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin ilişkileri ki-kare testi ile analiz edildi. Parametrelerin arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı (r) ile test edildi. Korelasyon katsayısı 0.8-1.0 arasındaki değerler çok güçlü, 0.6-0.8 arasındaki değerler güçlü, 0.6-0.4 arasındaki değerler orta şiddette ve 0.4'ün altındaki değerler zayıf ilişki olarak değerlendirildi (229). Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verildi. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 23.0 paket programı kullanıldı ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Etik kurul onayı

“Vitiligolu Hastalarda Serum Adipokin Düzeyleri (Leptin, Adiponektin) ve İnsülin Direncinin Araştırılması” başlıklı tez çalışmamız 11.01.2018 tarihinde Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu’nun 2018/06 protokol kodlu izni ile gerçekleştirilmiştir **(EK)**.

4. BULGULAR

Çalışmaya 37 vitiligo hastası ve 32 kontrol grubunu oluşturan gönüllü olmak üzere toplam 69 birey dahil edildi. Hasta grubunu 17 kadın (%45,9) ve 20 erkek (%54,1); kontrol grubunu ise 16 kadın (%50) ve 16 erkek (%50) oluşturmaktaydı. Her iki grubun da yaş aralığı 18-66 yaş idi. Hasta grubunun yaş ortalaması $38,24 \pm 13,04$ yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması $39,47 \pm 13,61$ yıl idi. Hasta grubunda VKİ ortalaması $25,19 \pm 4,1$ kg/m² iken kontrol grubunda ise $24,59 \pm 3,85$ kg/m² olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla $p=0,737$; $p=0,704$; $p=0,539$). Ortalama hastalık süresi $96,14 \pm 114,82$ ay (1-408 ay) ve başlangıç yaşı $30,30 \pm 16,7$ yıl (1-66 yıl) idi. Başlangıç yaşı kadınlarda $25,21 \pm 14,02$ yıl ve erkeklerde $34,63 \pm 17,89$ yıl olup, ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,087$).

Çalışmamıza katılan vitiligo hastaları 2011 yılında VGICC tarafından belirlenen tanımlamaya göre sınıflandırıldı (72). Buna göre hastaların %67,6'sını ($n=25$) jeneralize, %24,3'ünü ($n=9$) fokal ve %8,1'ini ($n=3$) akrofasyal vitiligo oluşturmaktaydı. Hastalık aktivitesini belirlemek için VIDA skoru kullanıldı (227). Son 3 ay içinde yeni lezyon çıkışı olanlar (VIDA skoru +3 ve +4 olanlar) aktif hastalık, diğerleri (VIDA skoru +2, +1, 0 ve -1 olanlar) stabil hastalık olarak nitelendirildi. Hastaların %67,6'sında ($n=25$) hastalığın aktif olduğu, %32,4'ünde ($n=12$) stabil olduğu kaydedildi. Depigmente lezyonların vücutta kapladığı alan, yüzde (%) cinsinden hesaplandı. Elde edilen verileri sadeleştirmek adına, ≤ 10 ve >10 olarak sınıflandırıldı. Vücut yüzey alanı tutulumu hastaların %78,4'ünde ($n=29$) ≤ 10 ve %21,6'sında ($n=8$) >10 olarak hesaplandı. Vitiligo tanılı bireylerin özgeçmiş ve soygeçmişlerinde otoimmün hastalık öyküsü sorgulandı. Dört hastanın özgeçmişinde otoimmün hastalık öyküsü vardı. Bu hastaların birinde (%2,7) alopesi universalis ve psöriazis, birinde (%2,7) ülseratif kolit ve ikisinde (%5,4) alopesi areata mevcuttu. On dokuz hastanın soygeçmişinde otoimmün hastalık (DM ve tiroid hastalığı) öyküsü olup bunların %57,8'ini ($n=11$) 1. derece akrabalar, geri

kalanını 2. ve 3. derece akrabalar oluşturmaktaydı. Ayrıca 10 hastanın soygeçmişinde vitiligo öyküsü olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde vitiligo öyküsü olanların %40'ı (n=4) 1. derece akrabada, %40'ı (n=4) 2. derece akrabada ve %20'si (n=2) 3. derece akrabada idi. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri **Tablo 4**'te gösterildi.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Yaş (yıl) ortalama±SS (yaş aralığı)	38,24 ± 13,04 (18-66)	39,47 ± 13,61 (18-66)	0,704
Cinsiyet (n, %) Kadın Erkek	17 (45,9) 20 (54,1)	16 (50) 16 (50)	0,737
VKİ (kg/m²) ortalama±SS	25,19 ± 4,1	24,59 ± 3,85	0,539
Hastalık süresi (ay) ortalama±SS (hastalık süresi aralığı)	96,14±114,82 (1-408)	-	-
Başlangıç yaşı (yıl) ortalama±SS Kadın Erkek	25,21 ± 14,02 34,63 ± 17,89	-	0,087
Vitiligo alan yüzdesi (n,%) ≤%10 >%10	29 (78,4) 8 (21,6)	-	-
VIDA skoru (n, %) Aktif hastalık Stabil hastalık	25 (67,6) 12 (32,4)	-	-
Vitiligonun klinik tipi (n, %) Jeneralize Fokal Akrofasyal	25 (67,6) 9 (24,3) 3 (8,1)	-	-
Özgeçmişte OH (n, %) Alopesi universalis + psöriazis Alopesi areata Ülseratif kolit	1 (2,7) 2 (5,4) 1 (2,7)	-	-
Soygeçmişte OH (n, %) 1. derece akraba 2. ve 3. derece akraba	11 (29,7) 8 (21,6)	-	-
Soygeçmişte vitiligo (n, %) 1. derece akraba 2. derece akraba 3. derece akraba	4 (10,8) 4 (10,8) 2 (5,4)	-	-

SS: Standart sapma, VIDA: Vitiligo Hastalık Aktivitesi, OH: Otoimmün hastalık.

Hasta grubunun %10,8'inde (n=4) ve kontrol grubunun %9,3'ünde (n=3) MetS saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında MetS kriterlerinden olan sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, bel çevresi, açlık kan şekeri, TG ve HDL-kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p değerleri sırasıyla $p=0,584$; $p=0,909$; $p=0,315$; $p=0,097$; $p=0,617$; $p=0,153$). Açlık insülin değerleri de ölçülerek HOMA-IR modeliyle IR belirlendi (228). Hem açlık insülin düzeyleri hem de HOMA-IR değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla $p=0,041$; $p=0,041$) (**Tablo 5**).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda MetS komponentleri, insülin ve HOMA-IR değerleri

Değişkenler	Hasta grubu (n=37) (ortalama±SS)	Kontrol grubu (n=32) (ortalama±SS)	Test istatistiği	p değeri
Açlık kan şekeri (mg/dL)	84,51 ± 8,25	82,44 ± 6,49	$z=-1,658$	0,097
TG(mg/dL)	125,84 ± 59,95	114,81 ± 45,89	$z=-0,499$	0,617
HDL-kolesterol (mg/dL)	49,19 ± 10,85	45,8 ± 8,23	$t=1,444$	0,153
Bel çevresi (cm)	87,84 ± 15,81	84,63 ± 9,16	$t=-1,012$	0,315
Sistolik kan basıncı (mmHg)	112,7 ± 12,34	113,41 ± 12,56	$z=-0,548$	0,584
Diastolik kan basıncı (mmHg)	71,22 ± 7,21	71,08 ± 7,56	$z=-0,114$	0,909
İnsülin (μ U/mL)	8,54 ± 5,09	6,67 ± 3,16	$z=-2,040$	0,041
HOMA-IR (mg/dL)	1,82 ± 1,23	1,35 ± 0,62	$z=-2,046$	0,041

z : Mann-Whitney U, t : Student t testi, SS: Standart sapma, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA: Homeostatik model değerlendirmesi, IR: İnsülin direnci.

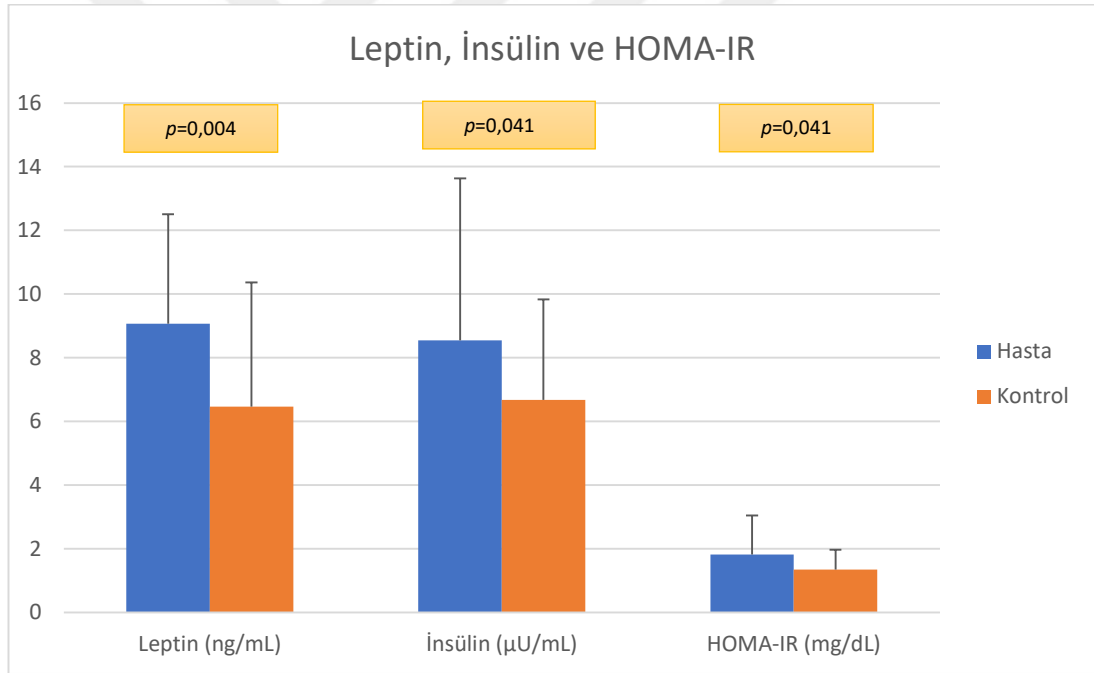
Serum leptin düzeyi, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,004$). Kontrol grubuna kıyasla, hasta grubunda serum TNF- α değerleri daha yüksek, serum adiponektin değerleri daha düşük bulundu. Ancak her ikisinde de fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla $p=0,885$; $p=0,110$) (**Tablo 6**).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda leptin, adiponektin ve TNF- α değerleri

Değişkenler	Hasta grubu (n=37) (ortalama $\pm$ SS)	Kontrol grubu (n=32) (ortalama $\pm$ SS)	Test istatistiği	p değeri
Leptin (ng/mL)	9,07 $\pm$ 3,44	6,46 $\pm$ 3,9	t=2,956	0,004
Adiponektin (ng/mL)	4641,32 $\pm$ 3680,26	6010,81 $\pm$ 3866,19	z=-1,600	0,110
TNF- α (pg/mL)	127,66 $\pm$ 85,87	114,15 $\pm$ 57,64	z=-0,144	0,885

z: Mann-Whitney U, t: Student t testi, SS: Standart sapma, TNF- α : Tumor nekroz faktörü- α .

Vitiligo grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan parametrelerin ortalama $\pm$ SS ve p değerleri **şekil 1**'de gösterildi.



şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarında leptin, insülin ve HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması

İnsülin ve HOMA-IR değerleri; leptin ile pozitif yönde orta derecede (sırasıyla $r=0,419$ ve $p=0,010$; $r=0,420$ ve $p=0,010$), adiponektin ile negatif yönde çok güçlü (sırasıyla $r=-0,831$ ve $p<0,001$; $r=-0,821$ ve $p<0,001$), TNF- α ile pozitif yönde güçlü (sırasıyla $r=0,634$ ve $p<0,001$; $r=0,619$ ve $p<0,001$) anlamlı korele bulundu. Ayrıca adiponektin ile TNF- α ve VKİ arasında negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon bulundu (sırasıyla $r=-0,526$; $p=0,001$ ve $r=-0,504$; $p=0,001$)(**Tablo 7**).

Tablo 7. Leptin, adiponektin ve TNF- α düzeylerinin insülin, HOMA-IR ve VKİ ile korelasyon katsayıları

Değişkenler	Leptin (ng/mL)		Adiponektin (ng/mL)		TNF- α (pg/mL)	
	r	p	r	p	r	p
İnsülin ($\mu\text{U/mL}$)	0,419	0,010	-0,831	<0,001	0,634	<0,001
HOMA-IR (mg/dL)	0,420	0,010	-0,821	<0,001	0,619	<0,001
TNF- α (pg/mL)	0,022	0,899	-0,526	0,001	-	-
VKİ (kg/m^2)	-0,008	0,962	-0,504	0,001	0,220	0,191

r: Spearman korelasyon katsayısı, HOMA: Homeostatik model değerlendirmesi, IR: İnsülin direnci, TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α , VKİ: Vücut kitle indeksi.

Hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile TNF- α , leptin, adiponektin, insülin ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (**Tablo 8 ve 9**).

Tablo 8. Hastalığın yaygınlığı ile parametrelerin ilişkisi

Değişkenler	$\leq\%10$	$>\%10$	Test istatistiği	p değeri
	(n=29) (ortalama $\pm$ SS)	(n=8) (ortalama $\pm$ SS)		
Leptin (ng/ml)	8,94 $\pm$ 3,21	9,52 $\pm$ 4,39	-0,369	0,712
Adiponektin (ng/ml)	4620,85 $\pm$ 3616,75	4715,5 $\pm$ 4161,32	-0,074	0,941
TNF- α (pg/ml)	130,02 $\pm$ 87,3	119,11 $\pm$ 85,62	-0,406	0,685
İnsülin ($\mu\text{U/ml}$)	8,7 $\pm$ 5,43	7,95 $\pm$ 3,83	-0,295	0,768
HOMA-IR (mg/dL)	1,85 $\pm$ 1,31	1,68 $\pm$ 0,93	-0,258	0,796

p: Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma, HOMA: Homeostatik model değerlendirmesi, IR: İnsülin direnci, TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α .

Tablo 9. Hastalık aktivitesi ile parametrelerin ilişkisi

Değişkenler	Stabil (n=12) (ortalama±SS)	Aktif (n=25) (ortalama±SS)	Test istatistiği	p değeri
Leptin (ng/ml)	8,93 ± 3,7	9,13 ± 3,38	-0,097	0,922
Adiponektin (ng/ml)	6353,83 ± 4394,88	3819,31 ± 3048,53	-1,849	0,064
TNF-α (pg/ml)	115,54 ± 80,31	133,48 ± 89,42	-0,876	0,381
İnsülin (μU/ml)	7,33 ± 4,2	9,12 ± 5,45	-1,590	0,112
HOMA-IR (mg/dL)	1,56 ± 0,93	1,94 ± 1,35	-1,265	0,206

p: Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma, HOMA: Homeostatik model değerlendirme, IR: İnsülin direnci, TNF-α: Tümör nekroz faktörü-α.

5. TARTIŞMA

Vitiligo melanositlerin selektif destrüksiyonuna bağlı olarak gelişen derinin edinsel kronik depigmente bozukluğudur (8). Keskin sınırlı, tebeşir beyazı, skuamsız amelanotik makül ve/veya yamalarla karakterizedir. Son yayınlanan uluslararası konsensuslara göre NSV ve SV olmak üzere iki ana formu bulunmaktadır (72).

Her iki cinste eşit oranda görülmesine rağmen kadınlarda psikososyal etkinin ve kozmetik endişenin daha fazla olması nedeni ile tedavi için başvurma oranları daha yüksektir (27). Başlangıç yaşı ortalama 20 yaştır (62). Danimarka’da yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmada erkeklerde ortalama başlangıç yaşı 38.7, kadınlarda ise 36.7 bulunmuştur ve kadın-erkek arasında başlangıç yaşı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (230). Çalışmamızda hastalığın ortalama başlangıç yaşı erkeklerde 34,6 ve kadınlarda 25,2 olup, ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuyordu.

Adipoz dokunun ana fonksiyonları; aşırı kalori alımında TG’lerin depolanması ve açlık durumunda bunların salınımı, vücut ısısının düzenlenmesi ve organların mekanik olarak korunmasıdır (231, 232). Adipoz dokuda adipositler, prekürsör hücreler, endotelial hücreler, immün hücreler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi sekretuar özellikli hücreler yer alır. Bu hücreler çeşitli metabolitlerin ve biyoaktif peptitlerin salınımına katkıda bulunur. Bunlara adipokin adı verilir ve adipositlerin bu özelliği adipoz dokuya endokrin fonksiyon kazandırır (231-233). Adipoz doku 600’den fazla protein üretir ve bu proteinler farklı biyolojik süreçler üzerinde değiştirici ve düzenleyici rol oynar (210, 234, 235). Kilo alımı ile birlikte adiposit hipertrofisi, ektopik yağ birikimi, hipoksi ve kronik stres gelişmesi adipokin sekresyonunda bozulmalara yol açar (231). Adiposit boyutu arttıkça proinflamatuvar faktörler (leptin, IL-6, IL-8 gibi) artar, insülin duyarlılığı ile ilişkili adipokin (adiponektin) ve anti-inflamatuvar etkili IL-10 azalır (231, 236, 237). Hem vitiligo patogeneğinde hem de obezite ve metabolik hastalıkların temelinde inflamatuvar mekanizmalar rol oynamaktadır (3, 238). Ortak patogeneze obezite, MetS ve vitiligo

arasındaki ilişkiyi araştırma yönelimine neden olmuştur. Dragoni ve ark., 200 vitiligo hastası ve 200 kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada yüksek VKİ ile vitiligonun ani başlangıcı arasında ilişki saptamış ancak vitiligo ile obezite birlikteliğini anlamlı bulmamışlardır (239). Vitiligo, obezite ve MetS ilişkisine dair çalışmamızda da MetS kriterleri ve VKİ açısından kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark yoktu.

MetS ile birçok otoimmün hastalığın ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (240). Bunun yanında, MetS ile dermatolojik hastalıkların birlikteliğine dair de yayınlar mevcuttur (241-248). Ancak vitiligonun MetS ile ilişkisini inceleyen çalışma sayısı azdır (7, 245, 246, 248-252). Çalışmamızda NCEP-ATP III kriterlerine göre vitiligolu hastaların %10,8'inde (n=4), kontrol grubunun ise %9,3'ünde (n=3) MetS mevcuttu. MetS olan hastalarda vitiligonun aktif olduğu saptandı, ancak hasta sayısı az olduğundan hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile MetS arasında istatistiksel korelasyon bakılamadı. MetS'nin kriterleri ayrı ayrı ele alındığında da hasta ve kontrol grubu arasında sonuçlar istatistiksel olarak benzerdi. Vitiligo ve MetS ilişkisine dair ilk olarak Pietrzak ve ark. tarafından yapılan çalışmada vitiligosu olan kız çocuklarında kontrol grubuna kıyasla, HDL-kolesterol düşüklüğü ve TG yüksekliği bulunmuştur (250). Yazar, daha sonra yayınladığı çalışmalarda vitiligodaki potansiyel metabolik bozuklukları ortaya koymuştur (245, 249). Sinha ve ark. tarafından yapılan 75 vitiligo hastası ve 75 kontrol grubunun MetS kriterleri açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada; açlık kan şekeri, bel çevresi ve kan basıncı değerleri benzer bulunmuş olup, vitiligosu olan grupta HDL-kolesterol düşüklüğü ve TG yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (253). Sharma ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada HDL düşüklüğü ve TG yüksekliğine ek olarak açlık kan şekeri yüksekliği de vitiligo grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada vitiligolu hastaların %24'ünde, kontrol grubunun ise %12'sinde MetS saptanmış olup, hastalık aktivitesi ve şiddeti ile MetS arasında korelasyon bulunmamıştır (252). Karadağ ve ark. vitiligolu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı HDL-kolesterol düşüklüğü ve sistolik kan basıncı yüksekliği bildirmiştir (7). Atas ve ark. çalışmalarında vitiligolu hastaların %38,1'inde ve kontrol grubunun %21,5'inde MetS saptamış olup, vitiligolu hastalarda MetS insidansının arttığını göstermiş; hastalığın süresi,

aktivitesi, yaygınlığı ve segmental oluşu ile MetS arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (246). Tanacan ve ark.'ın yakın zamanda yaptıkları çalışmada da benzer şekilde vitiligolu hastalarda MetS insidansı yüksek (hasta grubunda %37,4; kontrol grubunda %19,4) ve hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur (248). Hem vitiligo hem de MetS patogenezinde rol oynayan oksidatif stresin etkisiyle adipoz dokuda azalmış melanosit sayısının ve azalmış melanogenezin vitiligolu hastalarda metabolik bozukluklara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (245, 254, 255).

Diabetes mellitus ile vitiligo arasında korelasyon olduğunu destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur (256). Vitiligolu hastaların yaklaşık %1-7'sinde tip 1 DM mevcut olmakla birlikte, tüm diyabetik hastalarda vitiligo sıklığı %4,8 bulunmuştur (257, 258). İtalyan popülasyonunda yapılan bir çalışmada 457 diyabetik hastanın %9'una vitiligo eşlik ettiği bildirilmiş olup, bunların %54'ünü tip 1 DM oluşturmaktadır (259). Tip 1 DM ile vitiligo birlikteliği, her iki hastalığın patogenezinde benzer şekilde otoreaktif T hücrelerin rol oynamasıyla açıklanmaktadır (260, 261). Hem tip 1 DM hem de vitiligosu olan bireylerde, sadece vitiligosu olanlara ve kontrol grubuna kıyasla inflamatuvar sitokinlerin daha yüksek bulunması, iki hastalık arasında inflamatuvar bağlantı olduğunu düşündürmektedir (262). Tip 2 DM ve vitiligo birlikteliği bildirilen az sayıda çalışma mevcuttur (191, 263). Bu birliktelik ise oksidatif stresin tetiklediği ortak patogenezele açıklanmaktadır (264). Tip 2 DM gelişiminde ana patofizyolojik bozukluklar IR ve rölatif insülin eksikliğidir (265). Vijayasingam ve ark. tip 2 DM olan hastalarda vitiligo insidansını %3,3 olarak bulmuştur (266). Literatürde vitiligolu hastalarda IR ilişkisini araştıran yalnızca iki çalışma mevcuttur (7, 267). Karadağ ve ark. 57 vitiligo hastası ve 39 kontrol grubunu karşılaştırmış, vitiligolu hastalarda insülin düzeyi ve HOMA-IR kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (7). Onan ve ark.'ın 40 vitiligo hastası ile 23 kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada serum insülin düzeyi vitiligolu hastalarda anlamlı sınıra yakın ve yüksek bulunmuş ancak IR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (267). Çalışmamızda ise Karadağ ve ark.'ın çalışmasına benzer şekilde hem serum insülin düzeyleri hem de HOMA-IR değerleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Leptin ve adiponektin, insülin duyarlaştırıcı etki gösteren adipokinlerdir (268). Normal insanlarda leptin, açlık sırasında insülin ile birlikte düşer (269).

Proinflamatuvar sitokinler (TNF- α), insülin ve kortizol leptin üretimini artırır (270). İnsülin ile leptin düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon bildirilmiştir (270-272). Leptin ile IR arasında da pozitif korelasyon mevcuttur (272-274). La Cava'nın leptin ile inflamasyon ve otoimmünite ilişkisini araştırdığı çalışmasında; otoimmün olmayan inflamatuvar hastalıklarda (kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar) leptinin baskılanması hastalık üzerinde negatif etki gösterirken, otoimmün hastalıklarda immün sistem hiperaktivitesinin azaltılması yoluyla hastalığın ilerleyişini yavaşlatacağı öne sürülmektedir (275). Leptinin keratinositlerde proinflamatuvar yanıtı indüklediği gösterilmiştir (276). Otoinflamatuvar ve otoimmün temeli olan psöriazisle ilgili bir meta-analizde leptin düzeyleri yüksek ve adiponektin değerleri düşük bulunmuştur (277). Çalışmamızda serum leptin düzeyi vitiligolu hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca leptin ile insülin seviyesi ve HOMA-IR değeri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı. Literatürde vitiligolu hastalarda IR'yi araştıran iki çalışmada da HOMA-IR değeri üzerinden yorum yapılmıştır. Ancak vitiligolu hastalarda serum adipokin düzeylerinin bakıldığı çalışma bulunmamaktadır. Vitiligolu hastalarda leptinin yüksek olmasını iki şekilde yorumlamak mümkündür. Birincisi; vitiligoda proinflamatuvar etkili leptinin yüksek oluşu, vitiligo patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı teorisini desteklemektedir. İkincisi ise leptinin glukoz metabolizmasında düzenleyici ve insülin duyarlaştırıcı etkinliği göz önüne alındığında, vitiligolu hastalarda anlamlı olarak yüksek bulduğumuz IR'den leptinin sorumlu olabileceğidir. Çalışmamız, vitiligolu hastalarda serum adipokinlerinden leptinin araştırılması ve yüksek bulunmasıyla yönüyle literatürde bir ilktir.

Adiponektin, birçok adipokinin aksine antidiyabetik etkiyle MetS ve tip 2 DM'ye karşı koruyucu role sahiptir. Düşük adiponektin düzeylerinin IR ve tip 2 DM gelişimi için prediktif olduğu (278-280), normal veya yüksek adiponektin düzeylerinin ise koruyucu olduğu düşünülmektedir (281). Çalışmamızda hasta grubunda adiponektin düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüklük saptanmakla birlikte, adiponektin ile insülin ve IR arasında negatif yönde çok güçlü anlamlı korelasyon saptadık. Literatürde vitiligolu hastalarda adiponektin düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışma bulunmamaktadır. Adiponektin ile hastalık aktivitesi ve yaygınlığı arasında korelasyon bulunmadı.

Başta TNF- α , CRP ve IL'ler olmak üzere birçok sitokin ve inflamatuvar mediatör IR gelişiminde rol oynar (282). TNF- α reseptör eksikliğinin, hayvanlarda IR'ye karşı koruyucu etkili olduğu gösterilmiştir (283, 284). TNF- α ; esas olarak adipositlerde, iskelet ve kalp kasında bulunan insülin bağımlı glukoz taşıyıcı olan GLUT-4 ekspresyonunu azaltarak hücre içine glukoz girişini engeller ve bu şekilde IR gelişiminde kritik rol oynar (285-287). TNF- α , hem in vitro hem de in vivo insülin sinyalini etkileyebilir, yağ dokusunda adiponektin ekspresyonunu ve obez bireylerde dolaşımdaki adiponektin seviyelerini azaltır (288). Tip 2 DM tanılı obezlerde yapılan bir çalışmada; IR olanlarda TNF- α , açlık kan şekeri ve insülin seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş, ayrıca TNF- α konsantrasyonunun insülin ve HOMA-IR ile korelasyonu anlamlı bulunmuştur (289). Th1 hücrelerin aşırı sitokin üretimi (IL-1, IL-6, TNF- α ,) otoimmün hastalık gelişiminde rol oynar. Vitiligo, Th1 ve Th2 lenfositlerden salınan sitokinler arasındaki immünolojik dengenin değişimiyle karakterizedir (290, 291). Vitiligolu deriden alınan biyopsi materyalinde TNF- α ekspresyonu, perilezyonel ve non-lezyonel deriye kıyasla daha yüksek ve hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur (292-295). Daha önce yapılan çalışmalarda vitiligolu hastalarda TNF- α düzeylerine ilişkin farklı sonuçlar bildirilmiştir. Deride ölçülen TNF- α düzeylerinin yanı sıra serum TNF- α düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (296, 297). Yu ve ark.'ın aktif NSV'li 12 hasta ve kontrol grubunu kıyasladığı çalışmada aktif vitiligolu hastalarda TNF- α düzeyleri düşük bulunmuştur (291). Singh ve ark.'ın yaptığı çalışmada vitiligolu hastalarda kontrol grubuna kıyasla TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan yükseklik saptamış olup, TNF- α düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki bulunmamıştır (298). Sushama ve ark.'ın çalışmasında serum TNF- α düzeyleri yüksek ve hastalık aktivitesi ile pozitif yönde korele bulunmuştur (208). Çalışmamızda TNF- α düzeyleri hasta grubunda daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p=0,885$). TNF- α ile insülin düzeyi ve HOMA-IR değeri arasında pozitif yönde güçlü anlamlı korelasyon; TNF- α ile adiponektin arasında ise negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon saptamış olmamız mevcut literatürü destekler

niteliktedir. Hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile TNF- α düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından benzer olan vitiligo hastaları ve kontrol grubu bireylerde MetS'nin beş kriteri (santral obezite, hiperglisemi, hipertansiyon, serum TG yüksekliği, serum HDL düşüklüğü) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık.
2. Hasta grubunda serum insülin seviyesini ve IR'yi gösteren HOMA-IR değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu bağlamda vitiligolu hastalarda, insülin düzeyinin ölçülmesi ve hastaların IR açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.
3. Serum leptin düzeylerini vitiligo grubunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulduk. Leptinin proinflamatuvar etkiyle vitiligo patogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca leptinin insülin duyarlılığı üzerine düzenleyici rol oynadığı göz önünde bulundurduğumuzda vitiligolu hastalarda HOMA-IR yüksekliğine ek olarak IR eşlik etmesini destekleyici bir bulgu olarak belirledik.
4. Vitiligoda leptin düzeyindeki yükseklik ve IR'nin eşlik etmesi, vitiligonun sadece deriye sınırlı bir hastalık olmayıp metabolik yansımaları da olabileceğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol.* 1993;2(4):145-53.
2. Hann SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(5 Pt 1):671-4.
3. Gholijani N, Yazdani MR, Dastgheib L. Predominant role of innate pro-inflammatory cytokines in vitiligo disease. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(2):123-31.
4. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162.
5. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2084-9.
6. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med.* 2008;14(11-12):741-51.
7. Karadag AS, Tutal E, Ertugrul DT. Insulin resistance is increased in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(5):541-4.
8. Ortonne J-P. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rabini RP, editors. *Dermatology.* 2nd ed 2008. p. 913.
9. Ebbel B. *The papyrus Ebers.* Copenhagen: Levin and Munksgaard; 1963.
10. Ben Achour T. *Tafsir At Tahir Wat-Tanwir.* Edn Dar Sahoune Hannadi, city, 1973.
11. Goldman L, Moraites RS, Kitzmiller KW. White spots in biblical times. A background for the dermatologist for participation in discussions of current revisions of the bible. *Arch Dermatol.* 1966;93(6):744-53.
12. Kopera D. Historical aspects and definition of vitiligo. *Clin Dermatol.* 1997;15(6):841-3.

13. Fitzpatrick TB. Hypomelanosis. *South Med J*. 1964;57:995-1005.
14. Leider M, Rosenblum M. *A Dictionary of Dermatological words, terms and phrases*. New York: McGraw Hill Book Co; 1968.
15. Kruger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1206-12.
16. 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.
17. Lerner AB. Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1959;32(2, Part 2):285-310.
18. Casey C, Weis SE. Insight into Natural History of Congenital Vitiligo: A Case Report of a 23-Year-Old with Stable Congenital Vitiligo. *Case Rep Dermatol Med*. 2017;2017:5172140.
19. Kambhampati BN, Sawatkar GU, Kumaran MS, Parsad D. Congenital Vitiligo: A Case Report. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(4):354-5.
20. Jaisankar TJ, Baruah MC, Garg BR. Vitiligo in children. *Int J Dermatol*. 1992;31(9):621-3.
21. Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabarti SG, Kenney JA, Jr. Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(5 Pt 1):948-54.
22. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos A, et al. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):954-8.
23. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity*. 2001;34(1):65-77.
24. Mu EW, Cohen BE, Orlow SJ. Early-onset childhood vitiligo is associated with a more extensive and progressive course. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):467-70.
25. Alzolibani A. Genetic epidemiology and heritability of vitiligo in the Qassim region of Saudi Arabia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2009;18(3):119-25.
26. Pajvani U, Ahmad N, Wiley A, Levy RM, Kundu R, Mancini AJ, et al. The relationship between family medical history and childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(2):238-44.
27. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis,

- differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):473-91.
28. Hann SK, Chun, W. Autocytotoxic hypothesis for the destruction of melanocytes as the cause of vitiligo. In: Hann SK, Nordlund, J., editor. *Vitiligo*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000.
 29. Sun X, Xu A, Wei X, Ouyang J, Lu L, Chen M, et al. Genetic epidemiology of vitiligo: a study of 815 probands and their families from south China. *Int J Dermatol*. 2006;45(10):1176-81.
 30. Zhang XJ, Liu JB, Gui JP, Li M, Xiong QG, Wu HB, et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):383-90.
 31. Lerner AB, Nordlund JJ. Vitiligo: the loss of pigment in skin, hair and eyes. *J Dermatol*. 1978;5(1):1-8.
 32. Graham DG, Tiffany SM, Vogel FS. The toxicity of melanin precursors. *J Invest Dermatol*. 1978;70(2):113-6.
 33. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(5 Pt 1):647-66; quiz 67-8.
 34. Westerhof W, d'Ischia M. Vitiligo puzzle: the pieces fall in place. *Pigment Cell Res*. 2007;20(5):345-59.
 35. Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1991;97(6):1081-5.
 36. Schallreuter KU, Pittelkow MP. Defective calcium uptake in keratinocyte cell cultures from vitiliginous skin. *Arch Dermatol Res*. 1988;280(3):137-9.
 37. Schallreuter KU, Gibbons NC, Zothner C, Abou Elloof MM, Wood JM. Hydrogen peroxide-mediated oxidative stress disrupts calcium binding on calmodulin: more evidence for oxidative stress in vitiligo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;360(1):70-5.
 38. Schallreuter KU, Wood JM. Thioredoxin reductase - its role in epidermal redox status. *J Photochem Photobiol B*. 2001;64(2-3):179-84.
 39. Schallreuter-Wood KU, Pittelkow MR, Swanson NN. Defective calcium transport in vitiliginous melanocytes. *Arch Dermatol Res*. 1996;288(1):11-3.
 40. Rashighi M, Harris JE. Vitiligo Pathogenesis and Emerging Treatments. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):257-65.

41. Liang C, Feng P, Ku B, Dotan I, Canaani D, Oh BH, et al. Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1-binding protein UVRAG. *Nat Cell Biol.* 2006;8(7):688-99.
42. Jeong TJ, Shin MK, Uhm YK, Kim HJ, Chung JH, Lee MH. Association of UVRAG polymorphisms with susceptibility to non-segmental vitiligo in a Korean sample. *Exp Dermatol.* 2010;19(8):e323-5.
43. Kemp EH, Emhemad S, Akhtar S, Watson PF, Gawkrödger DJ, Weetman AP. Autoantibodies against tyrosine hydroxylase in patients with non-segmental (generalised) vitiligo. *Exp Dermatol.* 2011;20(1):35-40.
44. Harning R, Cui J, Bystryń JC. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991;97(6):1078-80.
45. Bystryń JC, Rigel D, Friedman RJ, Kopf A. Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch Dermatol.* 1987;123(8):1053-5.
46. Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM, Milton G, Albert DM, Lerner AB. Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9(5):689-96.
47. Alajlan A, Alfadley A, Pedersen KT. Transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(4):606-10.
48. Au WY, Yeung CK, Chan HH, Lie AK. Generalized vitiligo after lymphocyte infusion for relapsed leukaemia. *Br J Dermatol.* 2001;145(6):1015-7.
49. Neumeister P, Strunk D, Apfelbeck U, Sill H, Linkesch W. Adoptive transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet.* 2000;355(9212):1334-5.
50. Aubin F, Cahn JY, Ferrand C, Angonin R, Humbert P, Tiberghien P. Extensive vitiligo after ganciclovir treatment of GvHD in a patient who had received donor T cells expressing herpes simplex virus thymidine kinase. *Lancet.* 2000;355(9204):626-7.
51. Lamont SJ, Smyth JR, Jr. Effect of bursectomy on development of a spontaneous postnatal amelanosis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1981;21(3):407-11.
52. Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(1):21-6.

53. Akbayir N, Gokdemir G, Mansur T, Sokmen M, Gunduz S, Alkim C, et al. Is there any relationship between hepatitis C virus and vitiligo? *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(9):815-7.
54. Akcan Y, Kavak A, Sertbas Y, Olut AI, Korkut E, Bicik Z, et al. The low seropositivity of hepatitis B virus in vitiligo patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(1):110-1.
55. Toker SC, Sarycaoglu H, Karadogan SK, Mistik R, Baskan EB, Tunaly S. Is there any relation between vitiligo and cytomegalovirus? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(1):141-2.
56. Niamba P, Traore A, Taieb A. [Vitiligo in a black patient associated with HIV infection and repigmentation under antiretroviral therapy]. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(3 Pt 1):272-3.
57. Erf GF, Bersi TK, Wang X, Sreekumar GP, Smyth JR, Jr. Herpesvirus connection in the expression of autoimmune vitiligo in Smyth line chickens. *Pigment Cell Res*. 2001;14(1):40-6.
58. Arican O, Sasmaz S, Kokoglu OF. Role of hepatitis B and C viruses in the etiopathogenesis of vitiligo. *J Dermatol*. 2004;31(6):506-7.
59. Pichler R, Sfetsos K, Aubock J, Badics B, Gutenbrunner S, Berg J. Cytomegalovirus infection in central European vitiligo patients? *Autoimmunity*. 2005;38(2):121-2.
60. 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.
61. Kim YC, Kim YJ, Kang HY, Sohn S, Lee ES. Histopathologic features in vitiligo. *Am J Dermatopathol*. 2008;30(2):112-6.
62. Passeron T, Ortonne J-P. Vitiligo and Other Disorders of Hypopigmentation. In: Bologna JL, Schaffer VJ, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1096.
63. Koga M. Vitiligo: a new classification and therapy. *Br J Dermatol*. 1977;97(3):255-61.
64. Koga M, Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol*. 1988;118(2):223-8.
65. Gauthier Y, Cario Andre M, Taieb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res*. 2003;16(4):322-32.

66. Mulekar SV, Al Issa A, Asaad M, Ghwish B, Al Eisa A. Mixed vitiligo. *J Cutan Med Surg.* 2006;10(2):104-7.
67. Schallreuter KU, Kruger C, Rokos H, Hasse S, Zothner C, Panske A. Basic research confirms coexistence of acquired Blaschkolinear Vitiligo and acrofacial Vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2007;299(5-6):225-30.
68. Ezzedine K, Gauthier Y, Leaute-Labreze 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.
69. Ezzedine K, Diallo A, Leaute-Labreze C, Seneschal J, Prey S, Ballanger F, et al. Halo naevi and leukotrichia are strong predictors of the passage to mixed vitiligo in a subgroup of segmental vitiligo. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):539-44.
70. van Geel N, De Lille S, Vandenhautte S, Gauthier Y, Mollet I, Brochez L, et al. Different phenotypes of segmental vitiligo based on a clinical observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(6):673-8.
71. Taieb A, Picardo M, Members V. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res.* 2007;20(1):27-35.
72. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(3):E1-13.
73. Taieb A, Picardo M. Definition and Classification. In: Taieb A, Picardo, M., editor. *Vitiligo*. 2 ed: Springer Nature Switzerland AG; 2019. p. 12.
74. Attili VR, Attili SK. Vitiligoid lichen sclerosus: a reappraisal. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(2):118-21.
75. Wang YJ, Chang CC, Cheng KL. Wood's lamp for vitiligo disease stability and early recognition of initiative pigmentation after epidermal grafting. *Int Wound J.* 2017;14(6):1391-4.
76. Thatte SS, Khopkar US. The utility of dermoscopy in the diagnosis of evolving lesions of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80(6):505-8.
77. Chuh AA, Zawar V. Demonstration of residual perifollicular pigmentation in localized vitiligo--a reverse and novel application of digital epiluminescence dermoscopy. *Comput Med Imaging Graph.* 2004;28(4):213-7.
78. Jha AK, Sonthalia S, Lallas A. Dermoscopy as an evolving tool to assess vitiligo activity. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):1017-9.

79. Goh BK, Pandya AG. Presentations, Signs of Activity, and Differential Diagnosis of Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):135-44.
80. Saleem MD, Oussedik E, Schoch JJ, Berger AC, Picardo M. Acquired disorders with depigmentation: A systematic approach to vitiliginoid conditions. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(5):1215-31 e6.
81. Boissy RE, Manga P. On the etiology of contact/occupational vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2004;17(3):208-14.
82. O'Reilly KE, Patel U, Chu J, Patel R, Machler BC. Chemical leukoderma. *Dermatol Online J*. 2011;17(10):29.
83. Bonamonte D, Vestita M, Romita P, Filoni A, Foti C, Angelini G. Chemical Leukoderma. *Dermatitis*. 2016;27(3):90-9.
84. Ghosh S, Mukhopadhyay S. Chemical leucoderma: a clinico-aetiological study of 864 cases in the perspective of a developing country. *Br J Dermatol*. 2009;160(1):40-7.
85. Larsabal M, Marti A, Jacquemin C, Rambert J, Thiolat D, Dousset L, et al. Vitiligo-like lesions occurring in patients receiving anti-programmed cell death-1 therapies are clinically and biologically distinct from vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):863-70.
86. Quaglino P, Marengo F, Osella-Abate S, Cappello N, Ortoncelli M, Salomone B, et al. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol*. 2010;21(2):409-14.
87. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):773-81.
88. Lommerts JE, Teulings HE, Ezzedine K, van Geel N, Hartmann A, Speeckaert R, et al. Melanoma-associated leukoderma and vitiligo cannot be differentiated based on blinded assessment by experts in the field. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1198-204.
89. Boniface K, Dutriaux C, Prey S, Taieb A, Seneschal J. Vitiligo-like lesions in patients receiving anti-programmed cell death-1 therapies are distinct from spontaneously occurring active vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):e17-e8.
90. 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;27(6):1086-96.
91. Rai VM, Balachandran C. Pseudoviteligo in Systemic Sclerosis. *Dermatol Online J.* 2005;11(3):41.
 92. Jawitz JC, Albert MK, Nigra TP, Bunning RD. A new skin manifestation of progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11(2 Pt 1):265-8.
 93. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):306-36.
 94. Sharma VK, Trilokraj T, Khaitan BK, Krishna SM. Profile of systemic sclerosis in a tertiary care center in North India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72(6):416-20.
 95. Werth VP, Schumacher HR, Jr., Von Feldt JM. Linear hyperpigmentation overlying veins in association with collagen vascular disease. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(6):1039-40.
 96. Bologna JL, Braverman IM. Skin manifestations of internal disease. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 353-70.
 97. Wigley FM, Boin F. *Clinical Features and Treatment of Scleroderma.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
 98. Sanchez JL, Vazquez M, Sanchez NP. Vitiligo like macules in systemic scleroderma. *Arch Dermatol.* 1983;119(2):129-33.
 99. Antinori S, Parravicini C, Galimberti L, Tosoni A, Giunta P, Galli M, et al. Is imported onchocerciasis a truly rare entity? Case report and review of the literature. *Travel Med Infect Dis.* 2017;16:11-7.
 100. Farnsworth N, Rosen T. Endemic treponematoses: review and update. *Clin Dermatol.* 2006;24(3):181-90.
 101. Pandhi RK, Bedi TR, Bhutani LK. Leucoderma in early syphilis. *Br J Vener Dis.* 1977;53(1):19-22.
 102. Upreti S, Vinay K, De D, Handa S, Saikia UN. Hypopigmented patches on a young man. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(1):100-2.
 103. Gupta T, Beaconsfield M, Rose GE, Verity DH. Discoid lupus erythematosus of the periorbital: clinical dilemmas, diagnostic delays. *Eye (Lond).* 2012;26(4):609-12.

104. Stapczynski JS. Localized depigmentation after steroid injection of a ganglion cyst on the hand. *Ann Emerg Med.* 1991;20(7):807-9.
105. Sawamura D, Ishikawa H, Murai T, Hashimoto I, Yotsuyanagi T. Depigmented macula as an initial manifestation of extramammary Paget's disease. *J Dermatol.* 1996;23(6):429-30.
106. Carlson JA, Grabowski R, Mu XC, Del Rosario A, Malfetano J, Slominski A. Possible mechanisms of hypopigmentation in lichen sclerosus. *Am J Dermatopathol.* 2002;24(2):97-107.
107. Breathnach AS, Nazzaro-Porro M, Passi S. Azelaic acid. *Br J Dermatol.* 1984;111(1):115-20.
108. Deb S, Sarkar R, Samanta AB. A brief review of nevus depigmentosus. *Pigment Int.* 2014;1:56-8.
109. Hewedy ESS, Hassan AM, Salah EF, Sallam FA, Dawood NM, Al-Bakary RH, et al. Clinical and ultrastructural study of nevus depigmentosus. *J Microsc Ultrastruct* 2013;1:22-9.
110. Baba M, Karakas M, Memisoglu HR. Beyaz lekelerin tanısında algoritmik yaklaşım. *T Klin Dermatoloji.* 2001;11:168-73.
111. Arnold HL, Odom RB, James D. Disturbances of pigmentation. *Andrews' Diseases of the Skin.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. p. 991-1007.
112. Ahkami RN, Schwartz RA. Nevus anemicus. *Dermatology.* 1999;198(4):327-9.
113. Virmani P, Levin L, Myskowski PL, Flores E, Marchetti MA, Lucas AS, et al. Clinical Outcome and Prognosis of Young Patients with Mycosis Fungoides. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(5):547-53.
114. Cervini AB, Torres-Huamani AN, Sanchez-La-Rosa C, Galluzzo L, Solernou V, Digiorge J, et al. Mycosis Fungoides: Experience in a Pediatric Hospital. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(6):564-70.
115. Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2018;57(10):1157-64.
116. Lee H, Lee MH, Lee DY, Kang HY, Kim KH, Choi GS, et al. Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea. *Yonsei Med J.* 2015;56(3):719-25.
117. Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, et al. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2005;18(4):300-5.

118. Bae JM, Lee JH, Yun JS, Han B, Han TY. Vitiligo and overt thyroid diseases: A nationwide population-based study in Korea. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):871-8.
119. Akay BN, Bozkir M, Anadolu Y, Gullu S. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(10):1144-50.
120. Spritz RA. Shared genetic relationships underlying generalized vitiligo and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2010;20(7):745-54.
121. 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.
122. Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatology*. 2013;227(4):311-5.
123. Poojary SA. Vitiligo and associated autoimmune disorders: a retrospective hospital-based study in Mumbai, India. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(6):356-61.
124. Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T. Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergol Int*. 2011;60(4):505-8.
125. Chen YT, Chen YJ, Hwang CY, Lin MW, Chen TJ, Chen CC, et al. Comorbidity profiles in association with vitiligo: a nationwide population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(7):1362-9.
126. Ingordo V, Cazzaniga S, Raone B, Digiuseppe MD, Musumeci ML, Fai D, et al. Circulating autoantibodies and autoimmune comorbidities in vitiligo patients: a multicenter Italian study. *Dermatology*. 2014;228(3):240-9.
127. van Geel N, Speeckaert M, Brochez L, Lambert J, Speeckaert R. Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated autoimmune/autoinflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):741-6.
128. Degboe B, Atadokpede F, Saka B, Adegbiidi H, Koudoukpo C, Yedomon H, et al. Vitiligo on black skin: epidemiological and clinical aspects in dermatology, Cotonou (Benin). *Int J Dermatol*. 2017;56(1):92-6.
129. Nejad SB, Qadim HH, Nazeman L, Fadaii R, Goldust M. Frequency of autoimmune diseases in those suffering from vitiligo in comparison with normal population. *Pak J Biol Sci*. 2013;16(12):570-4.

130. Picardo M, Taieb A. Management overview. Vitiligo. Springer Nature Switzerland AG 2019. p. 345.
131. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(5):262-75.
132. Bleehen SS. The treatment of vitiligo with topical corticosteroids. Light and electronmicroscopic studies. *Br J Dermatol.* 1976;94 suppl 12:43-50.
133. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PG, Glazenburg EJ. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol.* 1999;135(9):1061-6.
134. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, et al. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(7):666-74.
135. Manriquez JJ, Niklitschek SM. Vitiligo. In: Williams HC, Bigby M, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B, Dellavalle R, editors. *Evidence-Based Dermatology*: Wiley-Blackwell Publishers; 2014. p. 44-9.
136. Das A, Panda S. Use of Topical Corticosteroids in Dermatology: An Evidence-based Approach. *Indian J Dermatol.* 2017;62(3):237-50.
137. Vasistha LK, Singh G. Vitiligo and intralesional steroids. *Indian J Med Res.* 1979;69:308-11.
138. Wang E, Koo J, Levy E. Intralesional corticosteroid injections for vitiligo: a new therapeutic option. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):391-3.
139. Farah FS, Kurban AK, Chaglassian HT. The treatment of vitiligo with psoralens and triamcinolone by mouth. *Br J Dermatol.* 1967;79(2):89-91.
140. Pasricha JS, Seetharam KA, Dashore A. Evaluation of Five Different Regimes For the Treatment of Vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1989;55(1):18-21.
141. Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol.* 1999;38(7):546-50.
142. Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(4):259-68.
143. Lan CC, Chen GS, Chiou MH, Wu CS, Chang CH, Yu HS. FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favourable milieu for cell migration via keratinocytes: possible mechanisms of how tacrolimus ointment

- induces repigmentation in patients with vitiligo. *Br J Dermatol.* 2005;153(3):498-505.
144. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol.* 2003;139(5):581-5.
 145. Ho N, Pope E, Weinstein M, Greenberg S, Webster C, Krafchik BR. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):626-32.
 146. Radakovic S, Breier-Maly J, Konschitzky R, Kittler H, Sator P, Hoenigsmann H, et al. Response of vitiligo to once- vs. twice-daily topical tacrolimus: a controlled prospective, randomized, observer-blinded trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(8):951-3.
 147. Dang YP, Li Q, Shi F, Yuan XY, Liu W. Effect of topical calcineurin inhibitors as monotherapy or combined with phototherapy for vitiligo treatment: a meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2016;29(2):126-33.
 148. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1051-76.
 149. Lotti T, Buggiani G, Troiano M, Assad GB, Delescluse J, De Giorgi V, et al. Targeted and combination treatments for vitiligo. Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther.* 2008;21 Suppl 1:S20-6.
 150. Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcipotriol in vitiligo: a preliminary study. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(4):317-20.
 151. Cherif F, Azaiz MI, Ben Hamida A, Ben O, Dhari A. Calcipotriol and PUVA as treatment for vitiligo. *Dermatol Online J.* 2003;9(5):4.
 152. Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol.* 2001;145(3):472-5.
 153. Sanclemente G, Garcia JJ, Zuleta JJ, Diehl C, Correa C, Falabella R. A double-blind, randomized trial of 0.05% betamethasone vs. topical catalase/dismutase superoxide in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(11):1359-64.
 154. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzalez S, Westerhof W. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium

- leucotomos extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(7):942-50.
- 155.Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, Venturini M, Ottaviani M, Vidolin AP, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(6):631-6.
 - 156.Song X, Xu A, Pan W, Wallin B, Kivlin R, Lu S, et al. Minocycline protects melanocytes against H₂O₂-induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. *Int J Mol Med*. 2008;22(1):9-16.
 - 157.Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo--a preliminary study. *Dermatol Ther*. 2010;23(3):305-7.
 - 158.Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol*. 2007;143(5):578-84.
 - 159.Parsad D, Kanwar AJ, Kumar B. Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(2):175-7.
 - 160.Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(5):638-42.
 - 161.El Mofty M, Mostafa W, Esmat S, Youssef R, Azzam O, Hunter N, et al. Narrow band Ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo: two right-left comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22(1):6-11.
 - 162.Sehrawat M, Arora TC, Chauhan A, Kar HK, Poonia A, Jairath V. Correlation of Vitamin D Levels with Pigmentation in Vitiligo Patients Treated with NBUVB Therapy. *ISRN Dermatol*. 2014;2014:493213.
 - 163.Ibrahim H, El Taieb M, El Gamel Z, El Saied AR. Effect of narrow-band ultraviolet B on the serum of 25-hydroxyvitamin D in vitiligo patients. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(5):911-6.
 - 164.El-Hanbuli HM, Dawoud NM, Mahmoud RH. Narrow-band UVB effects on cutaneous vitamin D receptor expression and serum 25-hydroxyvitamin D in generalized vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;34(3):175-83.
 - 165.Wu Y, Sun Y, Qiu L, Wang H, Zhang Y, Chen K, et al. A multicentre, randomized, split face and/or neck comparison of 308-nm excimer laser and 0.1% tacrolimus ointment for stable vitiligo plus intramuscular slow-releasing betamethasone for active vitiligo. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):210-1.

166. Bae JM, Hong BY, Lee JH, Lee JH, Kim GM. The efficacy of 308-nm excimer laser/light (EL) and topical agent combination therapy versus EL monotherapy for vitiligo: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):907-15.
167. Mohammad TF, Hamzavi IH. Surgical Therapies for Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):193-203.
168. Hartmann A, Broecker EB, Hamm H. Repigmentation of skin and hairs in stable vitiligo by transplantation of autologous melanocytes in fibrin suspension. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(5):624-6.
169. Gan EY, van Geel N, Goh BK. Repigmentation of leucotrichia in vitiligo with noncultured cellular grafting. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):196-9.
170. Demirel BG, Borlu M. Vitiligo Tedavisi ve Yeni Tedavi Yaklaşımları. *Turk J Dermatol*. 2010;4:33-9.
171. Garg G, Thami GP. Micropigmentation: tattooing for medical purposes. *Dermatol Surg*. 2005;31(8 Pt 1):928-31; discussion 31.
172. Mosher DB, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Monobenzylether of hydroquinone. A retrospective study of treatment of 18 vitiligo patients and a review of the literature. *Br J Dermatol*. 1977;97(6):669-79.
173. Grimes PE, Nashawati R. Depigmentation Therapies for Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):219-27.
174. Spahis S, Borys JM, Levy E. Metabolic Syndrome as a Multifaceted Risk Factor for Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2017;26(9):445-61.
175. Prasad H, Ryan DA, Celzo MF, Stapleton D. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications. *Postgrad Med*. 2012;124(1):21-30.
176. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
177. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1999.
178. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16(5):442-3.
179. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome Part 1: Worldwide definition for use in clinical practice.

International Diabetes Federation 2006 [Available from: https://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf].

180. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
181. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(1):8-13.
182. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
183. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
184. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2008;159 Suppl 1:S67-74.
185. Rehman K, Akash MS. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci*. 2016;23(1):87.
186. Fève B, Bastard JP. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(6):305-11.
187. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27 Suppl 3:S53-5.
188. Møller DE. Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(6):212-7.
189. Kawazoe Y, Naka T, Fujimoto M, Kohzaki H, Morita Y, Narazaki M, et al. Signal transducer and activator of transcription (STAT)-induced STAT inhibitor 1 (SSI-1)/suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) inhibits insulin signal transduction pathway through modulating insulin receptor substrate 1 (IRS-1) phosphorylation. *J Exp Med*. 2001;193(2):263-9.
190. Timshina DK, Thappa DM, Agrawal A. A clinical study of dermatoses in diabetes to establish its markers. *Indian J Dermatol*. 2012;57(1):20-5.

- 191.Olasode OA. Why vitiligo in diabetes? Egypt Dermatol Online J. 2005;1:2-8.
- 192.Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science. 2005;307(5708):426-30.
- 193.Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. Nat Med. 1996;2(7):800-3.
- 194.Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature. 2001;409(6818):307-12.
- 195.Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994;372(6505):425-32.
- 196.Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(3):847-50.
- 197.Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993;259(5091):87-91.
- 198.Fasshauer M, Bluher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(6):488-99.
- 199.Spiegelman BM, Choy L, Hotamisligil GS, Graves RA, Tontonoz P. Regulation of adipocyte gene expression in differentiation and syndromes of obesity/diabetes. J Biol Chem. 1993;268(10):6823-6.
- 200.Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest. 1995;95(5):2409-15.
- 201.Prins JB, Niesler CU, Winterford CM, Bright NA, Siddle K, O'Rahilly S, et al. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cells. Diabetes. 1997;46(12):1939-44.
- 202.Gasic S, Tian B, Green A. Tumor necrosis factor α stimulates lipolysis in adipocytes by decreasing Gi protein concentrations. J Biol Chem. 1999;274(10):6770-5.
- 203.Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF- α -induced insulin resistance. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1999;107(2):119-25.

204. Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in beta-cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 2013;216(1):T37-45.
205. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Lett*. 2008;582(1):117-31.
206. Swope VB, Abdel-Malek Z, Kassem LM, Nordlund JJ. Interleukins 1 alpha and 6 and tumor necrosis factor-alpha are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *J Invest Dermatol*. 1991;96(2):180-5.
207. Gupta S, Gollapudi S. Molecular mechanisms of TNF-alpha-induced apoptosis in naive and memory T cell subsets. *Autoimmun Rev*. 2006;5(4):264-8.
208. Sushama S, Dixit N, Gautam RK, Arora P, Khurana A, Anubhuti A. Cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, and TNF-alpha) in vitiligo-New insight into pathogenesis of disease. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):337-41.
209. Webb KC, Tung R, Winterfield LS, Gottlieb AB, Eby JM, Henning SW, et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *Br J Dermatol*. 2015;173(3):641-50.
210. Bluher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015;64(1):131-45.
211. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):2-11.
212. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(4):E567-84.
213. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:413-37.
214. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*. 1996;84(3):491-5.
215. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875-80.
216. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(11):660-7.
217. Surwit RS, Petro AE, Parekh P, Collins S. Low plasma leptin in response to dietary fat in diabetes- and obesity-prone mice. *Diabetes*. 1997;46(9):1516-20.

- 218.Lim S, Quon MJ, Koh KK. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):721-8.
- 219.Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta*. 2007;380(1-2):24-30.
- 220.Silva FM, de Almeida JC, Feoli AM. Effect of diet on adiponectin levels in blood. *Nutr Rev*. 2011;69(10):599-612.
- 221.Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine*. 2013;64(1):1-10.
- 222.Hug C, Lodish HF. The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5(2):129-34.
- 223.Tataranni PA, Ortega E. A burning question: does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes*. 2005;54(4):917-27.
- 224.Zhang MY, Dini AA, Yang XK, Li LJ, Wu GC, Leng RX, et al. Association between serum/plasma adiponectin levels and immune-mediated diseases: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(8):625-35.
- 225.Lee YH, Song GG. Association of circulating resistin, leptin, adiponectin and visfatin levels with Behcet disease: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(5):536-45.
- 226.Bavoso NC, Pinto JM, Soares MMS, Diniz MDS, Teixeira Junior AL. Psoriasis in obesity: comparison of serum levels of leptin and adiponectin in obese subjects - cases and controls. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2):192-7.
- 227.Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Kobner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol*. 1999;135(4):407-13.
- 228.Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
- 229.Salkind NJ. *Statistics for People Who (Think They) Hate Statistics*. 1st ed: SAGE Publications Inc; 2000.
- 230.Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol*. 1977;113(1):47-52.

- 231.Kloting N, Bluher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(4):277-87.
- 232.Bluher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(2):163-77.
- 233.Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56.
- 234.Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin Appl*. 2012;6(1-2):91-101.
- 235.Bluher M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab*. 2014;3(3):230-40.
- 236.Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schon MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(3):E506-15.
- 237.Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1023-33.
- 238.Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1-4.
- 239.Dragoni F, Conti R, Cazzaniga S, Colucci R, Pisaneschi L, Naldi L, et al. No Association between Vitiligo and Obesity: A Case-Control Study. *Med Princ Pract*. 2017;26(5):421-6.
- 240.Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):981-1000.
- 241.Svacina S. [Metabolic syndrome and skin diseases]. *Cas Lek Cesk*. 2008;147(6):307-10.
- 242.Unlu B, Tursen U. Autoimmune skin diseases and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):67-71.
- 243.Seremet S, Gurel MS. Miscellaneous skin disease and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):94-100.
- 244.Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):68-73.
- 245.Pietrzak A, Bartosinska J, Hercogova J, Lotti TM, Chodorowska G. Metabolic syndrome in vitiligo. *Dermatol Ther*. 2012;25 Suppl 1:S41-3.

246. Atas H, Gonul M. Increased Risk of Metabolic Syndrome in Patients with Vitiligo. *Balkan Med J.* 2017;34(3):219-25.
247. Hu Y, Zhu Y, Lian N, Chen M, Bartke A, Yuan R. Metabolic Syndrome and Skin Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:788.
248. Tanacan E, Atakan N. Higher incidence of metabolic syndrome components in vitiligo patients: a prospective cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2020;95(2):165-72.
249. Pietrzak A, Bartosinska J, Dybiec E, Chodorowska G, Krasowska D, Hercogova J, et al. Hepato-splenic and lipid profile abnormalities--do they exist in children affected with vitiligo? *Acta Dermatovenerol Croat.* 2014;22(1):19-25.
250. Pietrzak A, Lecewicz-Torun B, Urban J. Comparison of serum lipid in girls affected with vitiligo and control group. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 2000;55:269-74.
251. Sinha PK, Nigam P, Swain JP. Association of Metabolic Syndrome with Vitiligo- A Case Control Study. *J Evolution Med Dent Sci.* 2019;8(36):2783-6.
252. Sharma YK, Bansal P, Menon S, Prakash N. Metabolic syndrome in vitiligo patients among a semi-urban Maharashtrian population: A case control study. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 1:S77-S80.
253. Sinha PK, Nigam P, Swain JP. Association of Metabolic Syndrome with Vitiligo- A Case Control Study. *J Evolution Med Dent Sci.* 2019;8(36):2783-6.
254. Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J Nutr Biochem.* 2008;19(8):491-504.
255. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci.* 2009;84(21-22):705-12.
256. Chang HC, Lin MH, Huang YC, Hou TY. The association between vitiligo and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(6):1442-5.
257. Dawber RP. Clinical associations of vitiligo. *Postgrad Med J.* 1970;46(535):276-7.
258. Anstey AV. Disorders of skin colour. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology.* 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. p. 58.1-9.

259. Ongenae K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2003;16(2):90-100.
260. Ezzedine K, Sheth V, Rodrigues M, Eleftheriadou V, Harris JE, Hamzavi IH, et al. Vitiligo is not a cosmetic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):883-5.
261. 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;129(9):2220-32.
262. Farhan J, Al-Shobaili HA, Zafar U, Al Salloom A, Meki AR, Rasheed Z. Interleukin-6: a possible inflammatory link between vitiligo and type 1 diabetes. *Br J Biomed Sci.* 2014;71(4):151-7.
263. Afkhami-Ardekani M, Ghadiri-Anari A, Ebrahimzadeh-Ardakani M, Zaji N. Prevalence of vitiligo among type 2 diabetic patients in an Iranian population. *Int J Dermatol.* 2014;53(8):956-8.
264. Elbuluk N, Ezzedine K. Quality of Life, Burden of Disease, Co-morbidities, and Systemic Effects in Vitiligo Patients. *Dermatol Clin.* 2017;35(2):117-28.
265. Emral R. Other Problems Except Insulin Resistance and Beta Cell Dysfunction in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics.* 2015;8(2):15-20.
266. Vijayasingam SM, Thai AC, Chan HL. Non-infective skin associations of diabetes mellitus. *Ann Acad Med Singapore.* 1988;17(4):526-35.
267. Onan DT, Tantoglu BH, Artuz F, Hayran Y, Balamir I, Turhan T. Vitiligo ile İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom Arasındaki İlişki. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2018;38(3):241-7.
268. Jaganathan R, Ravindran R, Dhanasekaran S. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Can J Diabetes.* 2018;42(4):446-56 e1.
269. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature.* 1996;382(6588):250-2.
270. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes.* 1996;45(10):1435-8.
271. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes.* 1996;45(5):699-701.

272. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes*. 1996;45(5):695-8.
273. Osegbe I, Okpara H, Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Ann Afr Med*. 2016;15(1):14-9.
274. Yadav A, Jyoti P, Jain SK, Bhattacharjee J. Correlation of adiponectin and leptin with insulin resistance: a pilot study in healthy north Indian population. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(2):193-6.
275. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. 2017;98:51-8.
276. Lee M, Lee E, Jin SH, Ahn S, Kim SO, Kim J, et al. Leptin regulates the pro-inflammatory response in human epidermal keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(4):351-62.
277. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Dermatology*. 2017;233(5):378-89.
278. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002;360(9326):57-8.
279. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004;68(11):975-81.
280. Yatagai T, Nishida Y, Nagasaka S, Nakamura T, Tokuyama K, Shindo M, et al. Relationship between exercise training-induced increase in insulin sensitivity and adiponectinemia in healthy men. *Endocr J*. 2003;50(2):233-8.
281. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002;277(29):25863-6.
282. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem*. 1993;268(35):26055-8.
283. Uysal KT, Wiesbrock SM, Hotamisligil GS. Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF-alpha-mediated insulin resistance in genetic obesity. *Endocrinology*. 1998;139(12):4832-8.
284. Ventre J, Doebber T, Wu M, MacNaul K, Stevens K, Pasparakis M, et al. Targeted disruption of the tumor necrosis factor-alpha gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice. *Diabetes*. 1997;46(9):1526-31.

- 285.Huang S, Czech MP. The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab.* 2007;5(4):237-52.
- 286.Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(5):367-77.
- 287.Olson AL. Regulation of GLUT4 and Insulin-Dependent Glucose Flux. *ISRN Mol Biol.* 2012;2012:856987.
- 288.Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance. *Diabetes.* 2002;51(11):3176-88.
- 289.Mishima Y, Kuyama A, Tada A, Takahashi K, Ishioka T, Kibata M. Relationship between serum tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in obese men with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;52(2):119-23.
- 290.Wang CQ, Cruz-Inigo AE, Fuentes-Duculan J, Moussai D, Gulati N, Sullivan-Whalen M, et al. Th17 cells and activated dendritic cells are increased in vitiligo lesions. *PLoS One.* 2011;6(4):e18907.
- 291.Yu HS, Chang KL, Yu CL, Li HF, Wu MT, Wu CS, et al. Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-alpha, and IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1997;108(4):527-9.
- 292.Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G, Gallerani I, Fabiani M, et al. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res.* 2002;15(2):87-92.
- 293.Attwa E, Gamil H, Assaf M, Ghonemy S. Over-expression of tumor necrosis factor-alpha in vitiligo lesions after narrow-band UVB therapy: an immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(10):823-30.
- 294.Kim NH, Torchia D, Rouhani P, Roberts B, Romanelli P. Tumor necrosis factor-alpha in vitiligo: direct correlation between tissue levels and clinical parameters. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011;30(3):225-7.
- 295.Birol A, Kisa U, Kurtipek GS, Kara F, Kocak M, Erkek E, et al. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1 alpha (IL1-alpha) levels in the lesional skin of patients with nonsegmental vitiligo. *Int J Dermatol.* 2006;45(8):992-3.
- 296.Laddha NC, Dwivedi M, Begum R. Increased Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha and its promoter polymorphisms correlate with disease progression and higher susceptibility towards vitiligo. *PLoS One.* 2012;7(12):e52298.

- 297.Mitra S, De Sarkar S, Pradhan A, Pati AK, Pradhan R, Mondal D, et al. Levels of oxidative damage and proinflammatory cytokines are enhanced in patients with active vitiligo. *Free Radic Res.* 2017;51(11-12):986-94.
- 298.Singh S, Singh U, Pandey SS. Serum concentration of IL-6, IL-2, TNF-alpha, and IFNgamma in Vitiligo patients. *Indian J Dermatol.* 2012;57(1):12-4.



8. EKLER

MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Vitiligo hastalarda serum adipokin düzeyleri (leptin, adiponektin) ve insülin direncinin araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018/06

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	0326 245 51 14
	FAKS	0326 245 51 14
	E-POSTA	tipetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Gamze SERARSLAN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözetimsel ilaç çalışması	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ✓	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
				ULUSLAR ARASI ☐

Etik Kurul Başk
Unvanı/Adı/
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Vitiligo hastalarda serum adipokin düzeyleri (leptin, adiponektin) ve insülin direncinin araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018/06

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03/01/2018-01	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİĞORTA	☐					
		☐					
	BEYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
	İLÂN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
	DİĞER:	☐					
		☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 03	Tarih: 11/01/2018					
	KARAR 03- tafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Gamze SERARSLAN'ın "Vitiligo hastalarda serum adipokin düzeyleri (leptin, adiponektin) ve insülin direncinin araştırılması" isimli çalışması görüldüğü olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) gerekli belgelerin Kuruluza ulaştıktan sonra Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyİ Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ali Rıza ÖZKAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma İlişkisi		Katılım		İmza
Prof.Dr. Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKU T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr. Muhyittin TEMİZ	Genel Cerrahi	MKU T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr. Aydın KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKU T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKU T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd.Doç.Dr. Enver Ahmet DEMİR	Tıbbi Fizyoloji	MKU T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Not: Etik kurul başkanının her koşulda imzalaması zorunlu değildir.

MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Vitiligo hastalarda serum adipokin düzeyleri (leptin, adiponektin) ve insülin direncinin araştırılması						
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2018/06						
Yrd.Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av.Nefise Yeşil YILDEZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Yrd.Doç.Dr.Rana CAN	Sağlık Hizmetleri	MKÜ Sağlık Yüksekokulu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Gül Ayşe APAK	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Aysel KUŞÇU	Çocuk Gelişimci	Hatay Halk Sağlığı Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul B.
Unvanı/Adı/
İmza:



9. ÖZGEÇMİŞ

30 Kasım 1991 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlk ve ortaöğrenimimi İstanbul'da birincilikle tamamladım. 2009 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım. Tıp fakültesinden 2015 yılında yüksek onur öğrencisi olarak mezun oldum. 2016 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı sonrası Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalına yerleşmeye hak kazandım. 11 Temmuz 2016 tarihinde araştırma görevlisi doktor olarak başladığım görevime halen burada devam etmekteyim. Evli ve 1 çocuk annesiyim.