

Vitiligoda Anti-Oksidan Tiyol/Disülfit Homeostazının Rolü: Yeni Bir İnflamatuvar Belirteç

The Role of Thiol/Disulfide Homeostasis in Vitiligo: A Novel Inflammatory Marker

Pelin ÜSTÜNER

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZ

Amaç: Tiyol ve disülfit seviyeleri total oksidan durumun bir belirteci olarak inflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, vitiligolu hastalarda tiyol ve disülfit kan seviyelerinin ya da tiyol/disülfit oranlarının artışını araştırmak ve yeni prognostik inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilirliğini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Klinik olarak tanısı doğrulanmış 30 vitiligo hastasındaki ve 30 sağlıklı kontrol grubunda natif tiyol, total tiyol ve disülfit kan seviyeleri araştırıldı. Natif/total tiyol, disülfit/natif tiyol ve disülfit/total tiyol oranları iki grup arasında karşılaştırıldı. Vitiligolu hastalarda bu ölçümler ve Vitiligo Alan ve Şiddet İndeks değerleri arasındaki korelasyon da incelendi.

Bulgular: Vitiligolu hastalarda kontrol grubuna oranla total tiyol seviyesi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, çarpıcı oranda ($p=0,085$), disülfit seviyeleri ise anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0,047$) ancak natif tiyol seviyeleri benzerdi. Ayrıca disülfit/natif tiyol ($p=0,049$; $p<0,05$) ve disülfit/total tiyol ($p=0,049$) oranları da vitiligolu hastalarda kontrol grubuna oranla daha yüksek olarak saptandı. Vitiligo Alan ve Şiddet İndeks değerleri ile total tiyol ($p=0,017$) ve disülfit ($p=0,042$) seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç: Oksidatif stres ve doku inflamasyonunun bir sonucu olarak vitiligoda tiyol/disülfit dengesizliğini gösteren kan disülfit seviyelerindeki ve disülfit/natif tiyol, disülfit/total tiyol oranlarındaki artış anlamlı idi. Ayrıca disülfit ve total tiyol seviyeleri vitiligo şiddeti ile kesin pozitif bir korelasyon göstermekteydi.

Anahtar kelimeler: homeostaz, oksidatif stres, peroksire-doksinler, sülfidril bileşikleri, vitiligo

ABSTRACT

Objective: As a marker of total oxidant status the levels of thiol and disulphide have been shown to be increased in inflammatory diseases. In this study, we aimed to investigate the increment of the blood levels of thiol and disulphide or the thiol/disulphide ratios and to define their applicability as a new prognostic inflammatory marker in vitiligo patients.

Material and Methods: Blood levels of native thiol, total thiol and disulphide were investigated in 30 vitiligo patients with a clinically proved diagnosis and 30 healthy controls. The ratios of native/total thiol, disulphide/native thiol and disulphide/total thiol were compared between two groups. The correlation between these measurements and Vitiligo Area and Severity Index values was also examined in vitiligo patients.

Results: In vitiligo patients though not statistically significantly, the total thiol level was remarkably ($p=0.085$) higher, while disulphide levels were significantly higher ($p=0.047$) compared to the control group, however, the native thiol levels were similar. Moreover, the ratios of disulphide/native thiol ($p=0.049$); and disulphide/total thiol ($p=0.049$) were found to be higher in vitiligo patients compared to the control group. A significant correlation was observed between Vitiligo Area and ve Severity Index values and total thiol ($p=0.017$) and disulphide levels ($p=0.042$).

Conclusion: The increase in the blood levels of disulphide and disulphide/native thiol, disulphide/total thiol that shows the imbalance in thiol/disulphide homeostasis as a result of the oxidative stress and tissue inflammation was significant. Besides, the disulphide and total thiol levels demonstrated a definitively positive correlation with the severity of vitiligo.

Keywords: homeostasis, oxidative stress, peroxiredoxins, sulfhydryl compounds, vitiligo

Alındığı tarih: 07.11.2017

Kabul tarihi: 21.11.2017

Yazışma adresi: Dr. Pelin Üstüner, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Kadıköy 34214 İstanbul

e-posta: pelindogaustuner@gmail.com

GİRİŞ

Vitiligo melanosit destrüksiyonu sonucu gelişen edinsel kutanöz depigmentasyon ile karakterize, etyopatogenezinde sitotoksik, nöral ya da otoimmün faktörlerin rol aldığı kronik bir hastalıktır ⁽¹⁾. Vitiligodaki depigmentasyonun gelişimsel olarak hasarlı melanositlerin immün sistem tarafından yok edilmesine ve pigment homeostazı aracılı melanosit replasmanının ortadan kalkmasına bağlı olabileceği hipotezleri öne sürülmektedir ⁽²⁾. Bu hipoteze göre pigment homeostazının baskılanması sonrası melanosite differesiye olan bazı antijenler immün reaksiyonların hedefi olarak melanoblastların melanosite dönüşümünü engellemektedir ⁽²⁾. Bu dinamik dengenin bozulduğu hallerde fonksiyonel melanositlerin kaybı bilateral simetrik hatlar boyunca melanosit migrasyonu ile sonuçlanmaktadır. Non-segmental vitiligo etyopatogenezinde doğal immünitinin aktivasyonu, inflamazom aktivasyonu, artmış oksidatif stres ve melanosit adezyon kaybı gibi bazı faktörler suçlanmaktadır ⁽³⁾. Diğer otoimmün hastalıklarla beraberlik gösteren hastalıkta melanosit-spesifik genlerin tutulumu da gösterilmiştir ⁽³⁾. Segmental vitiligoda ise başta mozaik deri tutulumu olmak üzere farklı patogenetik faktörler üzerinde durulmaktadır ⁽³⁾.

Bugüne kadar vitiligoda serumdaki selenyum (Se) bakır (Cu) ve çinko (Zn) başta olmak üzere bazı eser elementlerin düzeyinde anormallikler olduğu ve total anti-oksidan statusun (TAS) artmış olduğu bildirilmiştir ⁽⁴⁾. Vitiligo hastalarının serum selenyum seviyelerinde kontrol grubuna oranla düşüklük ve Cu/Zn oranlarında yükseklik olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada dar band-UVB tedavisi sonrası TAS düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır ⁽⁴⁾. Buna ek olarak diğer bir çalışmada ise, anti-oksidan bir molekül olan homosisteinin vitiligo hastalarındaki serum seviyeleri araştırılmıştır ⁽⁴⁾. Serum homosistein düzeyi ile VASI skoru, aile öyküsü ve vitiligo hastalık süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadığı halde, vitiligolu hastalarda cinsiyet ve yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ⁽⁵⁾. Son yıllarda vitiligo patogenezinde oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki ilişkiye dikkat çekilmektedir. Daha önceki yıllarda vitiligoda melanositler üzerinde oksidatif stresin incelendiği bir diğer çalışmada, vitiligolu hastalarda serum iskemi-modifiye albüminin serum seviyeleri araştırılmış ve anlamlı oranda vitiligoda oksidatif stresin bir bağımsız bir göstergesi olarak yüksek olarak bulunmuştur ⁽⁶⁾. Aynı çalışma sonucunda vitiligoda tutulum alan yüzdesi ve yaş ile serum iskemi-modifiye albümin arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

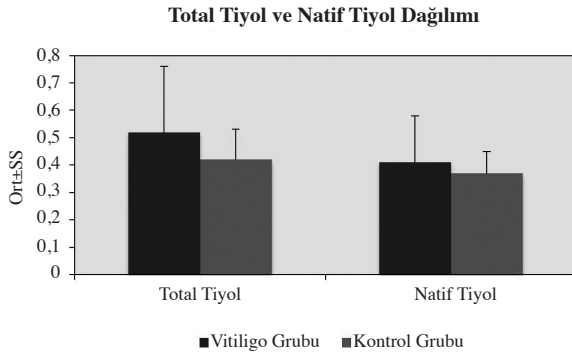
Vitiligo anti-melanosit-spesifik sitotoksik T hücrelerinin merkezi rol oynadığı immün aracılı bir melanosit destrüksiyonu sonucu gelişen kronik bir deri hastalığıdır ⁽³⁾. Pro-oksidan ve anti-oksidan moleküller arasındaki immün dengesizlik oksidan maddelerin ve reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ve anti-oksidanların ise aksine azalmasına yol açabilmektedir ⁽⁷⁾. Artmış total oksidan status (TOS), artmış oksidatif stres indeksi (OSI), azalmış total anti-oksidan status (TAS) ve TOS/TAS arasındaki dengesizliğin vitiligo etyopatogenezinde klinik bulgulardan bağımsız olarak önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir ⁽⁷⁻⁹⁾.

Thiol/disülfit homeostazı (TDH) anti-oksidan koruma, detoksifikasyon, hücre büyümesi ve apoptozu gibi birçok hücresel aktivitede kritik role sahiptir ^(10,11). Daha önceleri prediabet, otoimmün subklinik hipotiroidizm (Hashimoto tiroiditi), polikistik over sendromu, Kırım Kongo hemorajik ateşi, ani sensorinöral işitme kaybı, prematür ovarian yetmezlik gibi birçok farklı hastalıkta TDH'nin etyopatogenetik rolü araştırılmıştır ⁽¹²⁻¹⁵⁾. Bu homeostazın immün etyopatogeneizde çok önemli rol oynadığı ve TDH'ndeki dengesizliğin oksidatif stres ve doku inflamasyonu aracılığıyla hastalığı tetiklediği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, vitiligolu hastalarda oksidan ve anti-oksidan dengenin yeni bir oksidatif stres belirteci olan dinamik TDH homeostazının, serum natif tiyol, total tiyol ve disülfit seviyelerinin araştırılması ve disülfit/total tiyol ve disülfit/natif tiyol oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 18 yaş ve üzeri, son 6 aydır herhangi bir nedenle herhangi bir tedavi almamış vitiligolu hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki dinamik TDH'nin karşılaştırması amaçlandı. Çalışmaya tanısı klinik muayene, wood inceleme ve histopatolojik olarak doğrulanmış 18-70 yaş arası toplamda 30 vitiligo hastası ve kontrol grubunda aynı yaş grubunda 30 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Bilgilendirilmiş onam ve/veya etik kurul onayı alındı. Hastaların yaş,

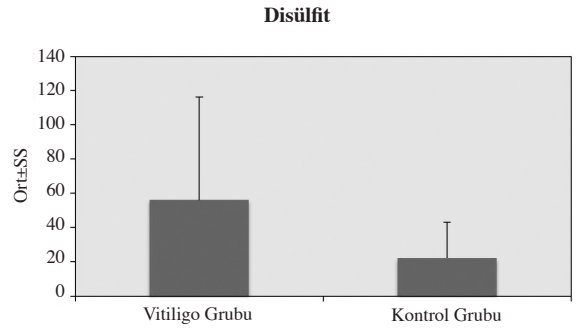


Şekil 1. Gruplara göre olguların total tiyoil ve natif tiyoil ölçümleri dağılımı.

cinsiyet, sistolik ve diastolik kan basınçları ve vücut kitle indeksleri (VKI) kaydedildi. Her iki grupta da serum kreatinin, total protein, albümin, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, açlık glukoz ve HbA1c seviyelerine bakıldı. Diabetes mellitus, obezite, hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi herhangi bir kardiovasküler ve serebrovasküler hastalık, akut ya da kronik böbrek ya da karaciğer hastalığı, nefrotik proteinüri, enfeksiyon, sepsis, romatizmal hastalık, malignite gibi bir inflamatuvar hastalık tanısı almış olan hastalar, lipid düşürücü ajan, vitamin ya da herhangi bir anti-oksidan madde dâhil ilaç kullanımı olan, alkol ve sigara öyküsü olan hastalar çalışma dışı edildi.

Çalışmamızda, hasta grubunda vitiligo hastalık süresi, klinik tipi, Vitiligo Alan ve Şiddet İndeksi (VASI) ile hesaplanan vitiligo hastalık şiddeti ve vitiligo lezyonlarının dağılımı kaydedildi. Vitiligolu hastalar ve sağlıklı gönüllüleri içeren bu prospektif kontrollü klinik çalışmada Erel ve ark. ⁽¹⁰⁾ tarafından öne sürülen yeni, tamamen otomatik bir metod ile dinamik TDH'ını gösteren plazma natif tiyoil, total tiyoil ve disülfid seviyeleri ölçüldü.

Tiyoil/disülfid kan seviyelerini ölçmek amacıyla 8 saatlik açlık ardından kan örnekleri biokimya tüpüne alındı. Serum örnekleri 10 dk. süre ile 1500 rpm hızda santrifüj edildikten sonra -80°C'de saklandı. Redüklenabilen disülfid bağları serbest fonksiyonel tiol gruplarını oluşturacak şekilde indirgendi. Artık sodyum borohidrit ve DTNB (5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid)) ürünlerini uzaklaştırmak amacıyla formaldehit kullanıldı. Daha sonra hem indirgenmiş hem de natif doğal tiyoil grupları saptandı. Dinamik disülfid bağlarının miktarı total tiyoil ve natif



Şekil 2. Gruplara göre olguların disülfid ölçümleri dağılımı.

tiyoil grupları arasındaki farkın yarısı saptanarak bulundu. Natif, total tiyoil, disülfid miktarlarının hesaplanması sonrası disülfid/total tiyoil yüzde oranları, natif tiyoil/total tiyoil oranları ve disülfid/natif tiyoil yüzde oranları saptandı.

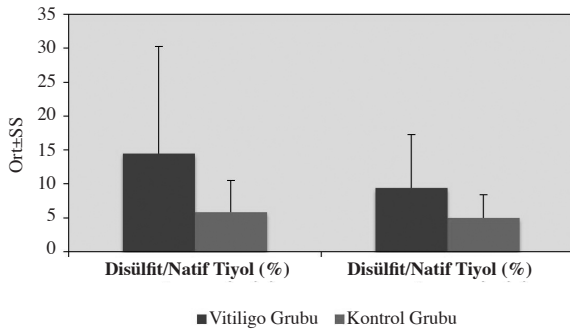
Disülfid seviyeleri, disülfid/natif tiyoil ve disülfid/total tiyoil oranları, natif tiyoil/total tiyoil seviyeleri vitiligolu hastalarda ve kontrol grubunda karşılaştırıldı. Ayrıca, natif tiyoil ve natif tiyoil/total tiyoil seviyeleri, disülfid, disülfid/natif tiyoil ve disülfid/total tiyoil seviyeleri ile VASI skorları arasındaki klinik ilişki incelendi.

BULGULAR

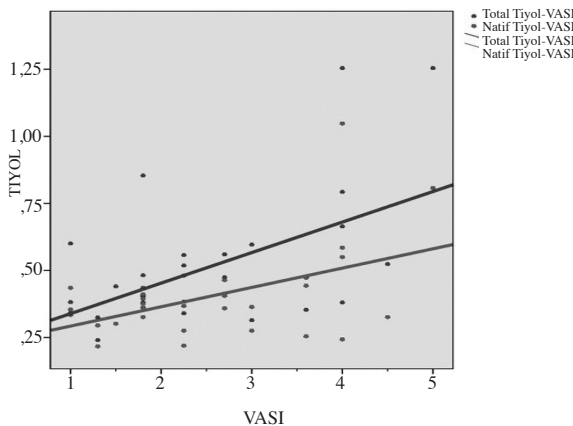
Çalışma Haziran 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında vitiligo hastası 30 olgu (17 erkek, 13 kadın) ve kontrol grubu 30 olgu (16 erkek, 14 kadın) olmak üzere toplam 60 olgu ile yapıldı. Vitiligo grubunda hastaların yaş aralığı 18-55 (ortalama yaş: 38), kontrol grubunda ise 18-58 (ortalama yaş: 40) idi. Sistolik ve diastolik kan basınçları ortalamaları vitiligo grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla 133/83 mm Hg ve 137/92 mm Hg olarak kaydedildi. Vitiligo ve kontrol gruplarında vücut kitle indeksleri incelendiğinde, sırasıyla 4 ve 6 hasta; zayıf (VKI: 0-18,4), 18 ve 16 hasta; normal (VKI:18,5-24,9) ve 8'er hasta ise hafif fazla kilolu (VKI: 25,0-29,9) olarak saptandı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, sistolik ve diastolik kan basınçları ve vücut kitle indeksleri bakımından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Olguların serum kreatinin, total protein, albümin, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, açlık glukoz ve HbA1c seviyeleri benzerdi. Ortalama hastalık süresi vitiligo grubunda 4,5 yıl idi. Vitiligo grubundaki 30 olgunun

16'sında (%53,33) jeneralize tip, 2'sinde (%6,66) segmental tip, 12'sinde (%40) lokalize tip vitiligo lezyonları izlendi.

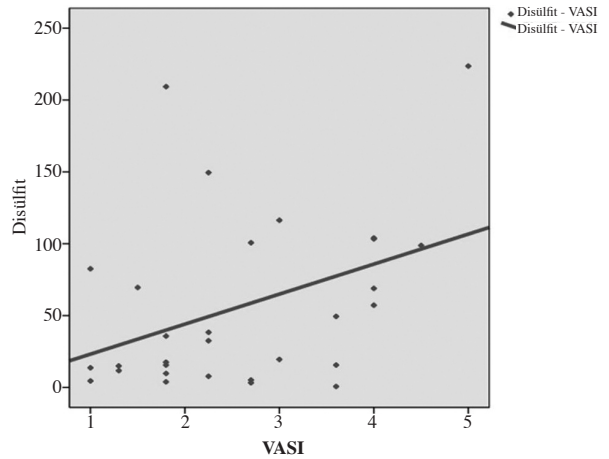
Gruplara göre olguların natif tiyol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,776$; $p>0,05$). İki grup arasında olguların total tiyol ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,085$; $p>0,05$); vitiligo grubunun total tiyol ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması dikkat çekici düzeydeydi (Tablo 1, Şekil 1). Ancak, iki grup arasında olguların disülfit ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,047$; $p<0,05$); vitiligo grubunun disülfit ölçümleri, kontrol grubundan istatistik olarak anlamlı oranda daha yüksek olarak bulundu (Tablo 1, Şekil 2). Vitiligo grubunun disülfit/natif tiyol (%) ölçümleri kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0,049$; $p<0,05$). Buna ek olarak vitiligo grubunun disülfit/total tiyol (%) ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0,049$; $p<0,05$) (Tablo 1, Şekil 3).



Şekil 3. Gruplara göre olguların disülfit/ natif tiyol ve disülfit/total tiyol ölçümleri dağılımı



Şekil 4. Total tiyol ve natif tiyol ile VASI ölçümleri ilişkisi.



Şekil 5. Disülfit ile VASI ölçümleri ilişkisi.

Vitiligo hastası olguların VASI ölçümleri 1 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalama $2,57 \pm 1,13$ olarak kaydedildi (Tablo 2). Total tiyol ile VASI ölçümleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r: 0,433$; $p: 0,017$; $p<0,05$) (Tablo 3). Ancak, natif tiyol ile VASI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 4). Disülfit ile VASI ölçümleri arasında da pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($r: 0,374$; $p: 0,042$; $p<0,05$) (Tablo 3, Şekil 5). Ancak, disülfit/natif tiyol (%) ve disülfit/total tiyol (%) ile VASI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$).

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum) yanı sıra normal dağılım göstermeyen nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

TARTIŞMA

Oksidasyon protein ürünleri immün disregülasyon ve inflamatuvar duruma ikincil olarak başta metabolik sendrom, obezite, immün aracılı inflamatuvar hastalıklar ve nörodejenatif hastalıklar gibi bazı kronik patolojilerde myeloperoksidaz enzim aktivitesi sonu-

Tablo 1. Gruplara göre total tiyol, natif tiyol ve disülfid ölçümlerinin değerlendirilmesi.

		Vitiligo Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	p
Total tiyol	Min-Mak (Medyan) Ort±Ss	0,24-1,25 (0,46) 0,52±0,24	0,27-0,72 (0,39) 0,42±0,11	0,085
Natif tiyol	Min-Mak (Medyan) Ort±Ss	0,22-1,05 (0,37) 0,41±0,17	0,22-0,6 (0,37) 0,37±0,08	0,767
µmol total tiyol	Min-Mak (Medyan) Ort±Ss	240,5-1254,5 (457,6) 518,53±242,38	267,8-724,1 (390) 416,82±108,06	0,085
µmol natif tiyol	Min-Mak (Medyan) Ort±Ss	217,1-1047,8 (365,95) 406,29±171,01	219,7-604,5 (365,3) 372,15±84,36	0,767
Disülfid	Min-Mak (Medyan) Ort±Ss	0,65-223,6 (34,13) 56,12±60,03	4,55-87,1 (16,58) 22,34±20,77	0,047*
Disülfid/ Natif Tiyol (%)	Min-Mak (Medyan) Ort±Ss	0,14-68,05 (8,34) 14,47±15,78	1,34-19,36 (4,28) 5,87±4,65	0,049*
Disülfid/ Total Tiyol (%)	Min-Mak (Medyan) Ort±Ss	0,14-28,82 (7,14) 9,43±7,81	1,31-13,96 (3,95) 4,98±3,40	0,049*

Mann Whitney U Test *p<0.05

Tablo 2. VASI ölçümlerinin dağılımı.

VASI	
Min-Mak (Medyan)	1-5 (2,25)
Ort±Ss	2,57±1,13

Tablo 3. Vitiligolu hastaların total tiyol, native tiyol ve disülfid ölçümlerinin VASI ile ilişkisi.

		VASI
Total tiyol	r	0,433
	p	0,017*
Natif tiyol	r	0,330
	p	0,075
µmol total tiyol	r	0,433
	p	0,017*
µmol natif tiyol	r	0,330
	p	0,075
Disülfid	r	0,374
	p	0,042*
Disülfid/ native Tiyol (%)	r	0,285
	p	0,126
Disülfid/ total Tiyol (%)	r	0,285
	p	0,126

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

*p<0,05

cu hastalık gelişimi ve progresyonundan sorumlu oksidatif hasar bio-belirteçleri olarak potansiyel rol oynamaktadır ⁽¹⁶⁾.

Literatürde vitiligonun da temel etyopatogenezinde otoimmüniteye ek olarak oksidatif stresin hastalığı tetikleyen başlıca etken olduğunu öne süren birçok çalışma bulunmaktadır. Non-segmental generalize vitiligolu 47 hastada ve yaş ile cinsiyet açısından benzer 47 kontrol hastasında reaktif oksijen türlerinin varlığını araştıran bir diğer olgu kontrol çalışmasında, oksidasyon protein ürünleri ve glikolizasyon son ürünleri spektrofotometri ve spektrofotometri yöntemleri aracılığıyla analiz edilmiştir ⁽¹⁷⁾. Aynı çalışmada vitiligo hastalarında oksidasyon ve glikolizasyon ürünlerinin serum seviyeleri anlamlı oranda daha yüksek olarak saptanırken, vitiligo lokalizasyonu, hastalık süresi ve aktivitesi arasında anlamlı olumlu bir ilişki olduğu görülmüştür ⁽¹⁷⁾. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) serum seviyelerinin vitiligoda hücre hasarı ve otoimmünitedeki potansiyel rolüne bağlı olarak vitiligo şiddetini ve progresyonunu yansıtan ana belirteçlerden biri olduğu sonucuna varılmıştır. Oksidatif stresin birer belirteci olarak serum katalaz (KAT), superoksid dismutaz (SOD) düzeyleri ve eritrosit-glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi ve plazma malondialdehit (MDA) seviyelerinin spektrofotometrik analizinin yapıldığı 16 lokalize

vitiligo hastası ve 16 sağlıklı kontrolü kapsayan bir araştırmada oksidan moleküllerin serum SOD ve MDA seviyeleri kontrol grubunda oranla yüksek iken, KAT ve G6PD düzeylerinin ise anlamlı oranda daha düşük olduğu rapor edilmiştir⁽⁹⁾. Vitiligodaki melanosit destrüksiyonundan jeneralize oksidatif stres suçlanmaktadır. Ancak, bir diğer çalışmada, jeneralize ve lokalize vitiligolu hastalarda ayrı ayrı olmak üzere aktif ve stabil evrede olanların serum KAT enzimi ELISA yöntemi ile incelenmiştir⁽⁸⁾. Lokalize aktif evrede vitiligolu hastalarda KAT enzimi anlamlı oranda yüksek olduğu hâlde, jeneralize stabil evre vitiligolu olgularda fark saptanmamıştır⁽⁸⁾. Bu çalışmada, artmış hidrojen peroksit (H₂O₂) moleküllerinin oranı ile serum CAT seviyesi arasında denge olmadığı sonucuna varılmıştır. Diğer bir çalışmada, SOD düzeyi aktif vitiligo olgularının %90'ında yüksek, stabil vitiligo olgularının ise %92 kadarında normal düzeyde bulunmuştur. Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim düzeyi ise aktif vitiligolu olguların %4'ünde, stabil vitiligolu olguların ise %20'sinde yüksek olarak saptanmıştır⁽¹⁸⁾. Vitiligo patofizyolojisindeki oksidatif stresin bir göstergesi olarak artmış SOD seviyeleri vurgulanmıştır. Buna benzer olarak vitiligolu hastalarda yüksek MDA seviyeleri ve anlamlı oranda düşük SOD, GPx, vitamin C ve E ve total anti-oksidan aktivite düzeyleri rapor edilmiştir⁽¹⁹⁾. Doku düzeyinde SOD, GPx, MDA ve nitrik oksit seviyelerinin karşılaştırıldığı 25 jeneralize vitiligolu ve 25 sağlıklı kontrolü kapsayan bir diğer çalışmada dokuda nitrik oksit seviyesiyle anlamlı bir ilişki saptanmamıştır⁽²⁰⁾. Ayrıca, vitiligoda melanositlerin H₂O₂ ile indüklenen oksidatif hasarlanmaya karşı aşırı duyarlı olduğu, Nrf2-ARE (nükleer faktör E2 ilişkili faktör 2 anti-oksidan yanıt elemanı)'nın nükleer translokasyon ve transkripsiyonel aktivitesinin azalması dolayısıyla HO-1 ekspresyonunun azaldığı ve aksine inflamatuvar bir belirteç olan IL-2'nin serum seviyelerin arttığı da bildirilmiştir⁽²¹⁾. Vitiligoda melanositlerin oksidatif strese duyarlılığı olduğu ve melanin biosentezinde ve prematür melanosit ölümünün engellenmesinde görevli olan tirozinaz ilişkili protein-1 (TRP-1) adlı molekülün anormal ekspresyonu gösterilmiştir⁽²²⁾. Anti-melanosit antikoru ve lipid peroksidasyon (LPO) seviyelerinin incelendiği 427 vitiligo ve 440 kontrol hastasını kapsayan bir diğer araştırmada aktif vitiligoda stabile oranla daha yüksek oranda anti-melanosit antikoru ve LPO seviyeleri saptanırken, olguların yalnızca %9.8'inde anti-

tiroid peroksidaz antikor varlığı görülmüştür⁽²³⁾. FOXO3a gen polimorfizmi ve düşük serum FOXO3a seviyelerinin özellikle de aktif vitiligoya yatkınlık ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür⁽²⁴⁾. Invitro düzeyde yapılan bir araştırmada ise, vitiligonun perilezyonel deri alanındaki keratinositlerde mitokondriyel düzeyde oksidatif stres sonucu hasarlanma ve apoptoz artışı vurgulanmıştır⁽²⁵⁾. Invitro ortamda H₂O₂'in aşırı üretimi neticesinde katalaz inaktivasyonu ile vitiligolu lezyonel ve lezyonel olmayan derideki epidermal melanositler ve keratinositlerde vaküolizasyon gelişimi bildirilmiş ve UVB maruziyeti ile aktive olan psödo-katalaz enzimi sayesinde vitiligo anlamlı oranda repigmentasyon görüldüğü saptanmıştır⁽²⁶⁾.

Bu çalışma sonucunda, biz de literatürle uyumlu olmak üzere vitiligo etiyopatogenezinde oksidatif stresin rolünü doğrular benzer sonuçlar elde ettik. Çalışmamızda, vitiligo grubunun total tiyol ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması dikkat çekici düzeydeydi. Ayrıca vitiligo grubunun disülfid ölçümlerinin, disülfid/ natif tiyol (%) ve disülfid/ total tiyol (%) oranlarının kontrol grubundan istatistik olarak anlamlı oranda daha yüksek olması vitiligoda TDH'ındaki anormallikleri kanıtlar nitelikteydi. Vitiligolu hastalarda hastalık aktivitesi ile korelasyon gösteren serum total tiyol ve disülfid seviyelerinin hastalığın prognozunu belirlemede yeni birer inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilirliği konusunda fikirler uyandırmaktadır. Vitiligolu hastalarda hastalık yaygınlığı, süresi ve stabilitesini de kapsayan serum total tiyol ve disülfid seviyelerinin ve benzeri oksidan ürünlerin araştırıldığı daha ileri geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca dar band UVB başta olmak üzere vitiligo tedavisi sonrası klinik seyir ile tiyol-disülfid homeostazının ilişkisinin araştırılması da hastalığın immün etyopatogenezini aydınlatmak açısından değer taşımaktadır.

Bu çalışma, vitiligoda dinamik TDH'ını gösteren literatürdeki ilk çalışma olması dolayısıyla önem taşımaktadır. Vitiligolu hastalarda TDH'ındaki anormallikler sonucu görülen TOS'daki artış serum total tiyol ve disülfid seviyelerinde de artış ile sonuçlanmakta ve vitiligonun etyopatogenezinde oksidatif stresin rolünü doğrulamaktadır. Bu çalışmada, vitiligoda hastalık şiddeti VASI ile serum total tiyol ve disülfid seviyeleri arasında saptana anlamlı doğru ilişki vitiligonun etyopatogenezinde ana rol oynayan

oksidatif stres hipotezini desteklemektedir. Bu çalışma sonucunda, vitiligonun immünolojik etyopatogenezine ait önemli tamamlayıcı veriler ve hastalık şiddetini değerlendirmeye yönelik değerli bilgiler elde edildiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Ghafourian A, Ghafourian S, Sadeghifard N, Mohebi R, Shokoochini Y, et al.** Vitiligo: symptoms, pathogenesis and treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014;27:485-9. <https://doi.org/10.1177/039463201402700403>
- Attili R, Attili SK.** Vitiligo pathogenesis is interlinked with pigment homeostasis: A new concept. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83:630-4. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_900_16
- Speeckaert R, van Geel N.** Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Jun 2. Baskıda.
- Waciewicz M, Socha K, Soroczyńska J, Niczyporuk M, Aleksiejczuk P, et al.** Selenium, zinc, copper, Cu/Zn ratio and total antioxidant status in the serum of vitiligo patients treated by narrow-band ultraviolet-B phototherapy. *J Dermatolog Treat.* 2017 Aug 1:1-6. Baskıda.
- Hasibuan DRU, Putra IB, Jusuf NK.** Correlation between serum homocysteine and vitiligo area scoring index. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5:332-4. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.066>
- Ataş H, Kocabiyyık M, Gönül M, Öztürk Y, Kavutçu M.** Usefulness of ischemia-modified albumin in predicting oxidative stress in patients with vitiligo. *Biomark Med.* 2017;11:439-49. <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0259>
- Akoglu G, Emre S, Metin A, Akbas A, Yorulmaz A, et al.** Evaluation of total oxidant and antioxidant status in localized and generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:701-6. <https://doi.org/10.1111/ced.12054>
- Deo SS, Bhagat AR, Shah RN.** Study of oxidative stress in peripheral blood of Indian vitiligo patients. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4:279-82. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.120637>
- Arıcan O, Kurutas EB.** Oxidative stress in the blood of patients with active localized vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2008;17:12-6.
- Erel O, Neselioglu S.** A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014; 47:326-32.
- Jones DP, Liang L.** Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med* 2009; 47:1329-38.
- Ates I, Kaplan M, Inan B, Alisik M, Erel O, et al.** How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients? *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110:166-71.
- Ates I, Altay M, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, et al.** Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with autoimmune subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 2016;41:343-9. <https://doi.org/10.3109/07435800.2016.1156124>
- Tufan ZK, Hasanoglu I, Kolgelier S, Alisik M, Ergin M, et al.** A retrospective controlled study of thiol disulfide homeostasis as a novel marker in Crimean Congo hemorrhagic fever. *Redox Rep.* 2017;22:241-5. <https://doi.org/10.1080/13510002.2016.1178481>
- Isik H, Sahbaz A, Timur H, Aynioglu O, Atalay Mert S, et al.** The use of thiol/disulfide as a novel marker in premature ovarian failure. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82:113-8. <https://doi.org/10.1159/000445745>
- Cristani M, Speciale A, Saija A, Gangemi S, Minciullo PL1, et al.** Circulating advanced oxidation protein products as oxidative stress biomarkers and progression mediators in pathological conditions related to inflammation and immune dysregulation. *Curr Med Chem.* 2016;23:3862-82. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160902154748>
- Vaccaro M, Bagnato G, Cristani M, Borgia F, Spataro G, et al.** Oxidation products are increased in patients affected by non-segmental generalized vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2017;309:485-90. <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1746-z>
- Jain A, Mal J, Mehndiratta V, Chander R, Patra SK.** Study of oxidative stress in vitiligo. *Indian J Clin Biochem.* 2011;26:78-81. <https://doi.org/10.1007/s12291-010-0045-7>
- Khan R, Satyam A, Gupta S, Sharma VK, Sharma A.** Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:731-7. <https://doi.org/10.1007/s00403-009-0964-4>
- Yıldırım M, Baysal V, Inaloz HS, Can M.** The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo at tissue level. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18: 683-6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.01080.x>
- Jian Z, Li K, Song P, Zhu G, Zhu L, et al.** Impaired activation of the Nrf2-ARE signaling pathway undermines H₂O₂-induced oxidative stress response: a possible mechanism for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2221-30. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.152>
- Jimbow K, Chen H, Park JS, Thomas PD.** Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Br J Dermatol.* 2001;144:55-65. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.03952.x>
- Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Singh M, Gani AR, et al.** Role of oxidative stress and autoimmunity in onset and progression of vitiligo. *Exp Dermatol.* 2014;23:352-3. <https://doi.org/10.1111/exd.12372>
- Ozel Turkcü U, Tekin NS, Edgunlu TG, Karakas SC, Oner S.** The association of Foxo3a gene polymorphisms with serum Foxo3a levels and oxidative stress markers in vitiligo patients. *Gene.* 2013. pii: S0378-1119(13)00039-5. Baskıda.
- Prignano F, Pescitelli L, Becatti M, Di Gennaro P, Fiorillo C, et al.** Ultrastructural and functional alterations of mitochondria in perilesional vitiligo skin. *J Dermatol Sci.* 2009;54:157-67. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.02.004>
- Shallreuter KU, Moore J, Wood JM, Beazley WD, Gaze DC, et al.** In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H₂O₂) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1999;4:91-6. <https://doi.org/10.1038/sj.jidsp.5640189>