



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VİTİLİGO TANILI OLGULARDA SOCS GEN POLİMORFİZMİ

Dr. Elif IRMAK YAZICI

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2019



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VİTİLİGO TANILI OLGULARDA SOCS GEN POLİMORFİZMİ

Dr. Elif Irmak YAZICI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hayriye SARICAOĞLU

Bursa–2019

## İÇİNDEKİLER

Özet .....	ii
Summary.....	iii
Kısaltmalar.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	17
Bulgular.....	22
Tartışma ve Sonuç.....	32
Kaynaklar.....	39
Ekler.....	47
Teşekkür.....	51
Özgeçmiş .....	52

## ÖZET

Vitiligo, melanosit destrüksiyonu sonucunda gelişen, depigmente makül ve yamalar ile karakterize kronik bir hastalıktır. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber otoimmün hipotez üzerinde durulmaktadır. Otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayan sitokin sinyal inhibitör (SOCS) proteinleri, immün hemostazda kritik rol oynarlar.

Bu çalışmada klinik olarak nonsegmental vitiligo tanısı alan 100 olguda, SOCS1 rs33989964, SOCS3 rs4969168 ve SOCS3 rs4969170 polimorfizmlerinin, vitiligo gelişimi ve klinik özellikler ile ilişkisi değerlendirildi. Genotipleme için TaqMan prob ve polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi, istatistiksel analiz için IBM SPSS 23.0 programı kullanıldı.

SOCS1 rs33989964, SOCS3 rs4969168 ve SOCS3 rs4969170 gen polimorfizmleri ile vitiligo arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Progresif hastalarda SOCS1 rs33989964 del/del genotipi (p:0,025); vitiligonun spontan geliştiği ve Köbner fenomeninin eşlik ettiği hastalarda SOCS3 rs4969168 AA genotipi (p:0,031, p:0,049); poliozisli bireylerde, SOCS3 rs4969170 AA genotip (p:0,024) frekansı anlamlı derecede yüksekti. Ailesel otoimmünitesi olan hastalarda SOCS3 rs4969168 A allel frekansı (p:0,036); poliozis ve lökotrişi olanlarda ise SOCS3 rs4969170 A allel frekansı artmıştı (p:0,006, p:0,048).

Bulgularımız SOCS1 ve SOCS3 gen polimorfizmlerinin klinik özellikler üzerinde etkili olabileceğini gösterse de geniş serili çalışmalar ile desteklenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Vitiligo, otoimmünite, SOCS1, SOCS3, gen polimorfizmi.

## SUMMARY

### SOCS Gene Polymorphism In Vitiligo Patients

Vitiligo is a chronic disease characterized by depigmented macules and patches due to melanocyte destruction. Although the etiopathogenesis is unknown, autoimmune hypothesis is suggested. The suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins involved in the pathogenesis of autoimmune diseases play a critical role in the immune hemostasis.

In this study, the association of SOCS1 rs33989964, SOCS3 rs4969168, and SOCS3 rs4969170 gene polymorphisms with vitiligo development, and clinical features were evaluated in 100 patients who were clinically diagnosed as nonsegmental vitiligo, and 100 healthy controls. TaqMan probe, and polymerase chain reaction method were used for genotyping, and IBM SPSS 23.0 program was used for statistical analysis.

There was no statistically significant correlation between SOCS1 rs33989964, SOCS3 rs4969168, and SOCS3 rs4969170 polymorphisms and vitiligo. SOCS1 rs33989964 del/del genotype in progressive patients ( $p: 0,025$ ); SOCS3 rs4969168 AA genotype in patients with spontaneous vitiligo, and accompanied by the Koebner's phenomenon ( $p:0,031$ ,  $p:0,049$ ); SOCS3 rs4969170 AA genotype in patients with poliosis ( $p:0,024$ ) were statistically significant. SOCS3 rs4969168 A allele frequency in patients with familial autoimmunity ( $p:0,036$ ); in patients with poliosis and leukotrichia, the SOCS3 rs4969170 A allele frequency was significantly higher ( $p:0,006$ ,  $p:0,048$ ).

Although our findings suggest that specific gene polymorphisms may have an effect on clinical features, should be supported by large studies.

**Key words:** Vitiligo, autoimmunity, SOCS1, SOCS3, polymorphism.

## KISALTMALAR

**CXCR3:** Kemokin reseptör-3

**CXCL:** Kemokin ligand

**ICAM-1:** İntrasellüler Adezyon Molekülü

**IFN:** İnterferon

**IL:** İnterlökin

**JAK:** Janus kinaz

**NSV:** Nonsegmental vitiligo

**PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu

**SOCS:** Sitokin sinyal inhibitörü

**STAT:** Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü

**SV:** Segmental vitiligo

**T<sub>reg</sub>:** Regülatuvar T hücre

**Th:** Yardımcı T hücre

**TNF:** Tümör nekroz faktör

**Tyk-2:** Tirozin kinaz-2

## GİRİŞ

Vitiligo, edinsel olarak melanositlerin selektif kaybı sonucu gelişen, depigmente makül ve yamalar ile karakterize kronik, progresif seyirli bir hastalıktır. Tarihi M.Ö. 2200 yıllarına dayanan vitiligonun ismi, Latince'de leke ya da kusur anlamına gelen "*vitium*" kelimesinden türetilmiştir (1). En sık görülen pigmentasyon bozukluğu olup prevalansı %0,4-2 arasındadır (2). Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Her yaşta ortaya çıkabilse de vakaların %50'si 20 yaşından önce gelişir (3). Etiyolojisi bilinmemektedir; hastalar lezyonların başlangıcını farklı hastalıklar, fiziksel travma, güneş yanığı, duygusal stres, gebelik gibi özel olaylarla ilişkilendirse de tetikleyici olarak ilişkisi kanıtlanan tek faktör köbner fenomenidir (4).

Klinik olarak, farklı boyutlarda olup merkezden perifere doğru büyüyen lezyonların, normal deri ile arasında keskin ve konveks bir sınır vardır. Vitiligo, vücudun herhangi bir yerinde görülebilmekle birlikte sıklıkla özel bir dağılım paterni sergiler. Yüz, ellerin dorsal yüzü, areola mamma, aksilla, umblikus, sakrum, inguinal ve anogenital bölge gibi daha hiperpigmente alanlarda; yüzde periorifisyel alanlarda; ekstremitelerde ise diz, dirsek, parmaklar ve el bileğinin fleksör yüzleri, ayak bileklerinin dorsali ve bacaklarda; tekrarlayan travmalar sonucu da kemik çıkıntıların üzerlerinde, aksesuarların temas ettiği bölgelerde daha sık yerleşmektedir. Lezyonlar sıklıkla asemptomatiktir. Klinik özelliklere göre ayrıntılı bir sınıflandırma yapılmıştır (5–8) (Tablo-1). Bu sınıflandırmaya göre vitiligo iki ana kategoride değerlendirilir: Segmental vitiligo (SV) ve nonsegmental vitiligo (NSV). Nonsegmental vitiligo; simetrik yerleşimi, köbnerizasyonun daha sık izlenmesi, lökotrişinin daha nadir ve daha geç dönemde ortaya çıkması, tedavi yanıtının daha iyi olması ile SV'den ayrılır. Segmental vitiligo, çok nadiren, ilgili dermatom dışına yayılabilir. Plurisegmental vitiligonun NSV ile ayrımı, lezyonların dermatomal alanlara yerleşmesi, lökotrişi ve uzun süreli stabilizasyon olması ile yapılabilir. Bu sınıflandırma dışında enflamatuvar, multikrom, mavi vitiligo gibi klinik varyantlar da bulunmaktadır (9).

**Tablo-1:** Vitiligonun klinik sınıflaması.

Vitiligo klinik tip	Alt tip	Klinik özellikler
Nonsegmental Vitiligo	Generalize	<ul style="list-style-type: none"><li>Sık, &lt;30 yaş başlangıç</li><li>Tüm vücutta yerleşebilen, simetrik yamalar</li><li>Diğer formlar da zamanla generalize tipe dönüşebilir</li></ul>
	Akral/Akrofasyal	<ul style="list-style-type: none"><li>Sık</li><li>Ekstremitte ± yüz yerleşimi</li><li>İzole dudak ve parmak distali tutulumu: “lip-tip” form</li></ul>
	Fokal	<ul style="list-style-type: none"><li>Çocukluk çağında başlar</li><li>1-2 yıl içerisinde diğer formlara ilerlemeyen izole depigmente lezyonlar</li><li>En sık gövde ile boyun bölgesinde</li></ul>
	Mukozal	<ul style="list-style-type: none"><li>Birden çok mukozal bölge etkilenebilir</li><li>Genellikle generalize vitiligo ile ilişkili</li></ul>
	Universal	<ul style="list-style-type: none"><li>Vitiligolu hastalar içindeki prevalansı &lt;%1</li><li>Lezyonlar vücut yüzeyinin %80–90’ını kaplar</li><li>Yetişkin dönemde ortaya çıkar</li></ul>
Segmental Vitiligo	Monosegmental Bisegmental Plurisegmental	<ul style="list-style-type: none"><li>Vitiligolu hastalar içindeki prevalansı &lt;%5-16</li><li>Erken başlangıç yaşı</li><li>Tek taraflı, asimetrik, dermatomal yamalar</li><li>Monosegmental tip ve trigeminal dermatom en sık</li><li>Hızlı progresyon sonrası hızlı stabilizasyon</li><li>Köbnerizasyon karakteristik değil</li><li>NSV’ye göre lökotrişi daha erken ve daha sık</li></ul>
Mixt Tip		<ul style="list-style-type: none"><li>SV ve NSV tiplerinin kombinasyonu</li></ul>
Nadir varyantlar	Vitiligo minor	<ul style="list-style-type: none"><li>İnkomplet depigmentasyon görülür</li><li>Zamanla depigmentasyon tamamlanabilir</li><li>Koyu tenli kişilerde daha sık</li><li>Erken evre mikozis fungoides ile ayrımı yapılmalı</li></ul>
	Foliküler vitiligo	<ul style="list-style-type: none"><li>Primer olarak kıl foliküllerinin etkilendiği, yaygın lökotrişinin ve nispeten az olarakta interfolliküler deride depigmentasyonun gözleendiği formdur ve tedavi yanıt oranı düşüktür</li></ul>
Sınıflandırılmayan tipler	Punktat vitiligo	<ul style="list-style-type: none"><li>Vücudun herhangi bir yerinde, 1-1.5 cm çaplarında, konfeti benzeri depigmente maküller</li></ul>
	İzole mukozal tutulum	
	Multifokal asimetrik tutulum	



Vitiligoda hastalık evresi değerlendirilirken; 12 ay süresince yeni lezyon çıkışı veya mevcut lezyonlarda büyüme saptanmadığında stabil, aksi durumda aktif hastalık olarak kabul edilir (6).

Vitiligo hastalarında depigmente yamaların yanında Köbner fenomeni, halo nevüs, lökotrişi, tırnak tutulumu, deri ve ekleri haricindeki melanositlerin yerleştiği göz, kulak, leptomeningeal tutulum varlığının da değerlendirilmesi gerekmektedir. Köbner fenomeni (izomorfik yanıt), bazı deri hastalıklarında, sağlam deriye uygulanan travma yerinde o hastalığa ait bulguların gelişmesi olarak tanımlanmıştır. Köbnerizasyon; NSV'de %15-70 oranında saptanırken, SV'de eşlik edip etmediği ile ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur (6). Progresif hastalıkta gözlenir ve kötü prognoz işaretidir. Ters Köbner fenomeni ise, var olan lezyonun travma sonrasında repigmente olmasıdır. Bu fenomen, özellikle mini-punch greft tedavisindeki pigmentasyonda gözlenmektedir (10). Halo nevüs (Sutton nevus), depigmente oval halo ile çevrili junctional/dermal/kompaund melanositik nevüstür. Sağlıklı toplumda %1 oranında görülür ve genellikle çocukluk/genç erişkinlik döneminde ortaya çıkar (11). Vitiligolu hastalarda ise, halo nevüs %0,5-14 oranında ve sıklıkla çocuklarda gözlenir (12,13). Halo nevüs varlığının vitiligo başlangıcı için bir risk faktörü veya progresyon işareti olup olmadığı henüz belirlenememiştir. Lökotrişi, depigmente yama veya lezyonsuz deri üzerindeki kılların beyazlaşmasıdır. Poliyozis ise saçlı deri, kaş ve kirpiklerdeki depigmentasyon için kullanılır. Vitiligoda lökotrişinin varlığı, hastalık aktivitesi ile korele değildir; fakat repigmentasyon için gerekli olan foliküler rezervuarın azaldığını gösterir (14). Saçların 30 yaşında önce beyazlaşmasının, vitiligo alt tipi olduğu düşünülmektedir ve hastaların ailelerinde de topluma göre daha sık gözlenir (4). Köbner fenomeni, multikrom vitiligo, mukozal tutulum, universal ve akral alt tipler, erken başlangıç, lökotrişi, aile öyküsünün, anti-tiroid otoantikörlerinin veya diğer otoimmün hastalıkların varlığı kötü prognostik faktörlerdir (9,15).

Melanom hastalarında gelişen hücresel immün yanıt ile; tümörde regresyona bağlı olarak hipomelanozis, tümör çevresinde amelanozis, tümörden ayrı vitiligo benzeri depigmentasyon gelişebilmekte ve melanom

için iyi bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (4,16). Dolayısıyla ileri yaşta vitiligo veya halo nevüs gelişen hastalarda melanom açısından dikkatli olmak gerekir.

Vitiligoda tanı sıklıkla öykü ve fizik muayene ile konulmaktadır. Depigmente alanların Wood lambası ile muayenesinde, kontrastı artan, parlak açık mavimsi floresans yayan, keskin sınırlı lezyonlar görülür (17). Dermoskopide depigmente yamalarda, rezidüel perifolliküler pigmentasyon ve telenjektazi saptanması ile vitiligo diğer hipopigmente hastalıklardan ayrılır (18). Histopatolojik inceleme için normal ve depigmente deriyi içeren lezyonel sınırdan biyopsi alınmalıdır. Tanı için hematoksilen eosin boyası dışında melanin için gümüş nitrat, Masson Fontana boya; melanositler için, DOPA reaksiyonu ve S-100, Melan-A/Mart-1, NKI-beteb, T311, HMB-45, MEL-5 antikoru kullanılabilmektedir. Vitiligo histopatolojisinde en önemli bulgu, epidermiste melanositlerin ve melanin pigmentinin kaybıdır. Lezyon sınırındaki infiltratta CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T lenfosit baskınlığı, bazal ve parabazal keratinositlerin vakuoler dejenerasyonu, fokal spongioz, Langerhans hücre sayısında artış, Merkel hücrelerinde azalma/kaybolma, bazal membranda kalınlaşma izlenebilen diğer histopatolojik bulgulardır (19).

Spontan repigmentasyonun %1-25 oranında gözleendiği vitiligonun tedavisinde amaç depigmentasyonu durdurmak/yavaşlatmak ve repigmentasyonu uyarmaktır (14) (EK-1). Aktif hastalığın tedavisinde oral kortikosteroidler, dbUVB, minosiklin, metotreksat, vitamin takviyeleri; stabil hastalıkta repigmentasyon için topikal kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, Vitamin D analogları, dbUVB, PUVA, deneysel ajanlar (Afamelanotid, PGF2 alfa analogları) kullanılır (20). Tüm tedavi seçeneklerine rağmen vitiligo tedavisi yüz güldürücü değildir ve yeni tedavi yöntemi arayışları devam etmektedir. Vitiligonun patogenezi aydınlatıldıkça, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), Kemokin reseptör-3 (CXCR3), Kemokin ligand-10 (CXCL10) monoklonal antikoru ve Janus kinaz- Sinyal iletim ve transkripsiyon aktivatörlerinin (JAK-STAT) inhibitörleri gibi ümit verici tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Dolayısıyla patogenezi ile ilgili çalışmalar yan etkisi az, terapötik etkisi yüksek olan daha hedefsel tedavi seçeneklerinin oluşturulması için önem arz eder.

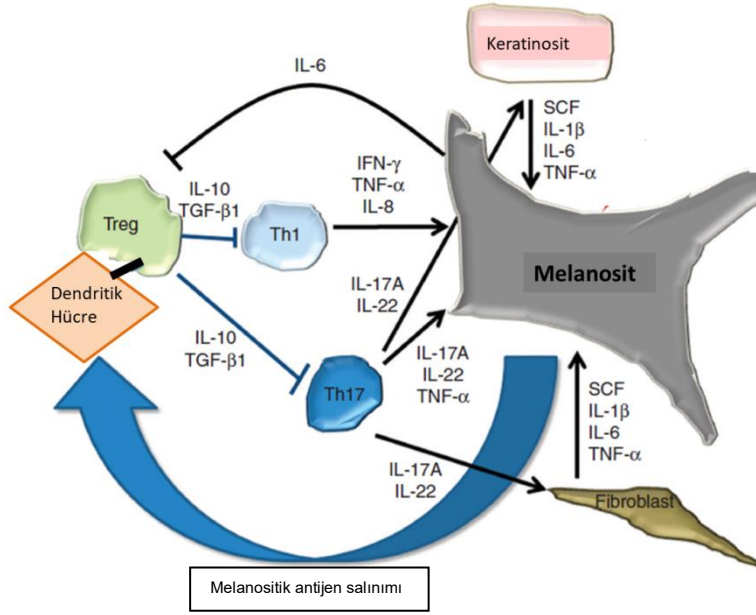
Vitiligo patogenezinde melanosit hasarı üzerine odaklanan birçok patofizyolojik görüş vardır: Genetik, otoimmün, nöral, oksidatif stres, viral enfeksiyon, otositotoksik, melanosit sağkalımında azalma ve melanosit ayrılma hipotez ve teorileri. Son olarak da hastalığın gelişimine birden fazla mekanizmanın katkıda bulunduğunu ve vitiligonun benzer fenotipe sahip heterojen patofizyolojik bozukluklar grubunu temsil ettiğini savunan "yakınsama teorisi" öne sürülmüştür.

Vitiligonun etiyopatogenezinde özellikle genetik yatkınlık ve otoimmünite üzerinde durulmaktadır. Genetik çalışmalar vitiligonun, mendelyan olmayan, poligenik bir kalıtım modeli gösterdiğini ve genetik faktörlerin yanında çevresel tetikleyicilerin de patogenezde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (21,22). Erken başlangıçlı vitiligo hastalarının akrabalarında vitiligonun daha sık görülmesi ve daha yaygın tutulum göstermesi; erken başlangıçlı hastalığın patogenezinde, genetik komponentin daha fazla rol oynadığını düşündürür (23). Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (genom wide association study) ile doğrulanan vitiligo ilişkili lokusların yaklaşık yarısı, vitiligonun otoimmün yapısı ile tutarlı olarak immünoregülasyon proteinlerini; diğer yarısı ise apoptoz düzenleyici ve melanosit bileşenleri ile melanosit fonksiyonlarını düzenleyici proteinleri kodlar (24) (EK-2). Farklı etnik gruplar arasında genetik heterojenite gösteren bu genlerin vitiligo patogenezine katılım oranları henüz net değildir.

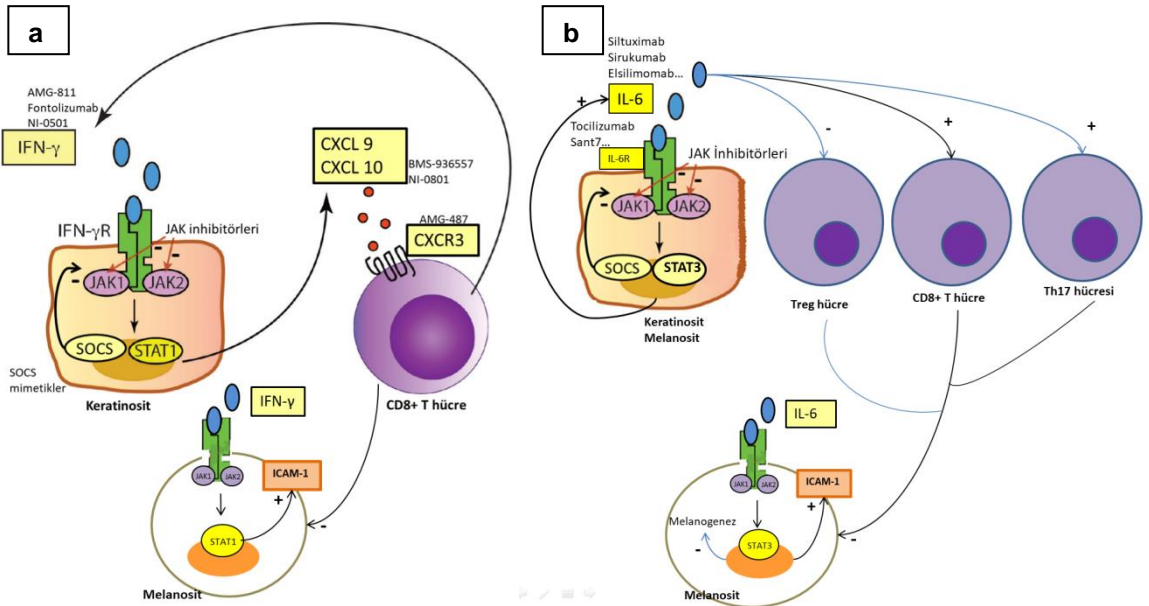
Otoimmün teori, özellikle NSV lezyonlarının gelişiminde ön plandadır. Genetik yatkınlık sonucu, humoral ve hücrel immünitedeki değişimlerin melanosit yıkımına neden olduğu ileri sürülmektedir. Vitiligoya sıklıkla otoimmün hastalıkların eşlik etmesi, derideki enflamatuvar değişiklikler ve immünsüpresif tedaviye yanıt alınması, otoimmun teorinin temelini oluşturur. Vitiligoda otoimmünitenin rolü, immünite ilişkili gen polimorfizmlerinin gösterilmesi ile de desteklenmiştir (24) (EK-2). İnterferon- $\gamma$  ve hücrel immünitenin primer rol oynadığı hastalıkta; interlökin1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-2, IL-17, IL-21, IL-23, IL-33, IFN- $\gamma$ , Tümör nekroz faktörü- $\beta$  (TNF- $\beta$ ), TNF- $\alpha$  ile Th1 artışı sonucunda CD8<sup>+</sup>T lenfositler aracılığı ile melanositlerin destrükte edildiği düşünülmektedir (2,3). Kanda ve depigmente/perilezyonel derideki

melanositlerin çevresinde, çok sayıda otoreaktif melanosit spesifik T lenfositin saptandığı, epidermiste CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> T hücre oranı ile IL-2 reseptör ekspresyonunun arttığı ve bu lenfositlerin otolog olarak lezyonsuz deriye uygulanması ile melanosit apoptozunun indüklendiği gözlenmiştir (25–27). Ayrıca Langerhans, dendritik ve Th17 hücrelerinin de, vitiligo yamalarında ve perilezyonel deride arttığı saptanmıştır (28). Son zamanlarda, melanositlere karşı immün toleransın kırılmasına neden olan regülatuar T hücre (T<sub>reg</sub>) yetersizliğinin de vitiligo patogenezinde yer aldığı kanıtlanmıştır (29) (Şekil-1).

Vitiligonun otoimmün patogenezinde en baskın sitokin olan IFN- $\gamma$ , melanogenezini inhibe edebilir, melanosit yaşlanmasını ve apoptozunu indükleyebilir. Epidermiste reseptörüne bağlandıktan sonra JAK-STAT yolu üzerinden etki gösteren IFN- $\gamma$ ; CXCL9, CXCL10 kemokinlerinin üretimini ve salgılanmasını artırır. Artan CXCL9, CXCL10'un ligandı olan CXCR3 ise CD8<sup>+</sup> T hücreleri üzerinde bulunur ve epidermiste CD8<sup>+</sup> T hücre akümülyasyonuna neden olur (30) (Şekil-2). Ayrıca intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonunu da artırarak T hücrelerinin deriye translokasyonunu artırır; böylece Th1 yanıtını güçlendirir. IFN- $\gamma$ 'nın etkisiyle oluşan gen transkripsiyonunun bir ürünü de sitokin sinyal süpresör (SOCS) proteinleri olup, JAK inhibisyonu yoluyla IFN- $\gamma$  sinyalini sonlandırır. Depigmente insan derisinin kemokin ekspresyon profili incelendiğinde yüksek düzeyde IFN- $\gamma$ , CXCL9 ve CXCL10 profili ile Th1 baskınlığı gösterilmiş; fare vitiligo modellerinde ise, CXCL10, IFN- $\gamma$  nötralizan antikor tedavilerinin etkili olduğu saptanmıştır (30). Literatürde pegile IFN- $\alpha/\beta$  tedavileri alan hastalarda lokal olarak enjeksiyon yerlerinde vitiligo yamalarının gelişmesi, IFN'nin vitiligo patogenezindeki yerini klinik olarak da desteklemektedir (31,32).



**Şekil-1:** Vitiligonun immün patogenezinde yer alan hücrelerin etkileşimi ve sitokinler (33). IFN: İnterferon, IL: İnterlökin, SCF: Kök hücre faktörü, TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü, TNF-a: Tümör nekroz faktörü-a, T<sub>reg</sub>: Regülatuvar T hücresi.



**Şekil-2:** Vitiligoda IFN-γ (a) ve IL-6 (b) sinyal yolları ve inhibitörleri. IFN: İnterferon, IFN-γ-R: İnterferon γ reseptörü, CXCL: Kemokin ligand, CXCR: Kemokin reseptörü, JAK: Janus kinaz, STAT: Sinyal iletimi ve transkripsiyon aktivatörleri, SOCS: Sitokin sinyal inhibitörleri, ICAM: İntersellüler adezyon molekülü, IL: İnterlökin, IL-6R: İnterlökin-6 reseptörü, T<sub>reg</sub>: Regülatuvar T hücresi (30 ve 34. kaynaklardan adapte edilmiştir).

Vitiligolu hastaların kan ve deri örneklerinde yüksek saptanan IL-6, melanosit ve keratinositler tarafından da üretilen, JAK-STAT sinyal yolağı üzerinden etki gösteren proenflamatuvar bir sitokindir (35) (Şekil-2). Melanositler üzerinde, lökosit-melanosit adezyonunu kuvvetlendiren ICAM-1 ekspresyonunu ve CD8<sup>+</sup>T hücre proliferasyonunu arttırarak melanosit apoptozisine neden olur (36). Ayrıca IL-6, Th17 üzerine pozitif, T<sub>reg</sub> hücrelere ise negatif etki göstererek proinflamatuvar ve düzenleyici T hücreleri arasındaki dengeyi sağlar. Melanogenezi de Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü-M (MITF-M) ve tirozinaz ekspresyonlarını azaltarak inhibe eder (34). İnterferon etki yolağında yer alan CXCL-10 ile IL-6'nın vitiligo aktivasyonu için bir belirteç olabileceğinin anlaşılmasıyla vitiligo yolağında IFN-γ ve IL-6'nın önemi birkez daha vurgulanmıştır (36).

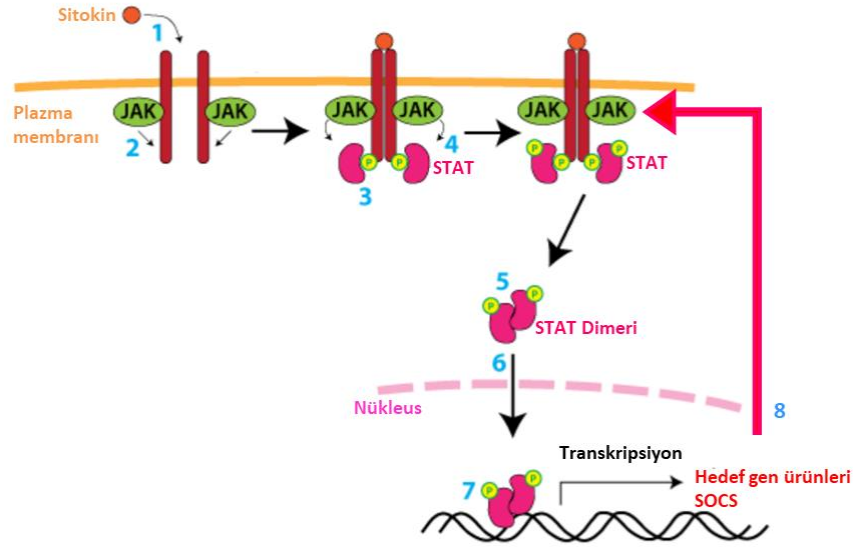
Vitiligo patogenezinde yer alan diğer görüşler Tablo-2'de özetlenmiştir.

**Tablo- 2:** Vitiligo patogenezinde yer alan diğer görüşler.

Nöral Hipotez	Stres ve ciddi emosyonel travmanın vitiligoyu tetikleyebileceği; sinir uçlarının, etrafındaki melanositlere karşı sitotoksik olan mediatörler salgılayabileceği düşünülmektedir. Bu hipotez segmental vitiligodaki dermatomal dağılım; lezyonel deride izlenen dermal akson dejenerasyonu; viral ensefalit, multipl skleroz ve periferik sinir hasarından sonra gelişen vitiligo; lepramatöz leprada artmış vitiligo prevalansı ile desteklenmektedir (8).
Oksidatif Stres Teorisi	Epidermiste hücre içi oksidasyon/redüksiyon dengesi bozulmuştur ve antioksidan düzeyinde azalma izlenir. Reaktif oksijen metabolitlerinde ki artış, enflamasyonu ve hücre içi bileşenlerin oksidasyonunu uyararak melanosit yıkımına neden olur (37).
Self Destrüksiyon Hipotezi (Otositotoksik teori)	Melanin sentezi sırasında oluşan toksik ara ürünlerin eliminasyon mekanizmasında yer alan intrinsik bir defekte bağlı olarak melanosit hasarının ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu defektler arasında: Endoplazmik retikulum anomalileri, melanosit büyüme faktörlerinin eksikliği ve lezyonlu deride C-KİT reseptörü içeren melanosit sayısında azalma gösterilmiştir (37).
Melanosit Ayrılma hipotezi (Melanositoraji)	Travma, reaktif oksijen ürünleri, hücre dışı matriks proteinlerinin anormal sentezi gibi kronik süreçler ile hücre adezyonunun bozulduğu ve bazal membrandan melanosit dekolmanın gelişmesiyle depigmentasyon olduğu düşünülmektedir. Bu hipotez; fibronektine adezyonu inhibe eden tenaskinin artışı, adezyonu sağlayan diskoidinin azalması, hafif friksiyon sonrası melanositlerin bazal membrandan ayrıldığına gösterilmesi ile desteklenmiştir (37).
Azalmış Melanosit Ömrü Hipotezi	Melanosit ömründeki azalmanın, apoptozu düzenleyen moleküllerden ziyade; melanositlerin sağkalımından sorumlu SCF, MITF ve C-KIT gibi önemli faktörlerin eksikliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (38).
Viral Teori	HIV, HCV, EBV, CMV, HHV, HEV ile birliktelikleri bildirilen vitiligo olguları mevcuttur. Fakat henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır (37,39).

SCF: Kök hücre faktörü, MITF: Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü, HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, EBV: Ebstein-Barr virüs, CMV: Sitomegalovirüs, HHV: İnsan herpes virüs, HEV: Hepatit E virüs.

Vitiligo patogenezinde rol alan birçok sitokin JAK-STAT sinyal yolağını kullanmaktadır. İnsan JAK ailesi dört kinazdan oluşmaktadır: JAK1, JAK2, JAK3 ve Tirozin kinaz 2 (Tyk2). JAK 1/2 ve Tyk2 tüm vücutta ekspresyon olurken, JAK3 ekspresyonu hematopoetik, miyeloid ve lenfoid hücrelerle sınırlıdır. STAT ailesinde ise yedi üye bulunmaktadır: STAT1, 2, 3, 4, 5<sub>a-b</sub>, 6. Büyüme hormonu ve sitokinlerin uyarılarını hücre membranından nükleusa iletemini sağlayan JAK-STAT sinyal yolağı, hematopoez ve immün sistemin gelişiminde rol oynar (Şekil-3, Tablo-3). Özellikle sitokin üretimi ve T hücre farklılaşması üzerine etkileri ile immün sistemdeki yerleri kritiktir.



**Şekil-3:** JAK-STAT-SOCS yolağı çalışma prensibi (40). 1. Sitokin, transmembran reseptöre bağlanır. 2. Reseptörün dimerizasyonu ile JAK proteinleri aktive olur ve reseptör fosforilasyonu gerçekleşir. 3. STAT, fosforile reseptöre bağlanır. 4. JAK, STAT proteinlerini fosforile eder. 5. STAT dimerleri oluşur. 6. STAT dimerlerinin nükleusa translokasyonu gerçekleşir. 7. STAT dimerleri hedef gene bağlanarak ekspresyonu düzenler. 8. Hedef genin ürünlerinden olan SOCS proteinleri, negatif feedback ile sitokin reseptörlerini veya JAK'ları inhibe ederek sitokin sinyalini sonlandırır. JAK: Janus kinaz, STAT: Sinyal iletimi ve transkripsiyon aktivatörleri, SOCS: Sitokin sinyal inhibitörleri.



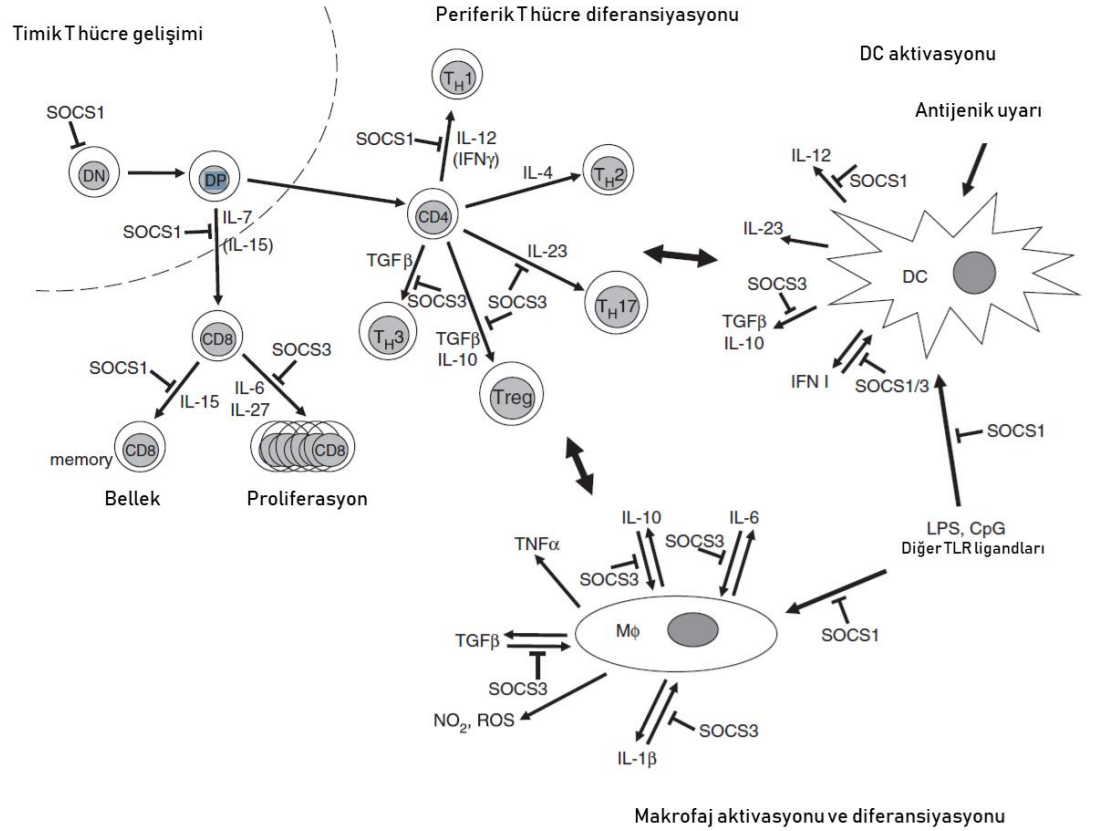
**Tablo-3:** Janus Kinaz-Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri üzerinden etki gösteren sitokinler ve etki mekanizmaları (40).

Sitokin	JAK	STAT	Etki
EPO, GH, TPO, G-CSF,GM-CSF, LP,PRL,IL-3,IL-5	JAK2	STAT5	Eritropoez Myelopoez Platelet üretiminde artış
IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	JAK1, JAK3	STAT1, STAT3,STAT5	Lenfoid hücre maturasyonu T ve NK hücre farklılaşması
IL-4	JAK1, JAK3	STAT6	B hücre sınıf değişimi
IL-6, IL-11	JAK1, JAK2, TYK2	STAT3	Akut faz yanıtı, kemik rezorpsiyonu, lipid metabolizması, T hücre farklılaşması
IL-12	JAK2, TYK2	STAT4	Doğal immünite
IL-23	JAK2, TYK2	STAT3,STAT4	Th17 farklılaşması
IL-13	JAK1, JAK2, TYK2	STAT6	T hücre farklılaşması İnflamasyon
IL-10	JAK1	STAT3	Antiinflamatuvar
IFN alfa ve beta	JAK1, TYK2	STAT1, STAT2,STAT4	Antitümör Antiviral
IFN gama	JAK1, JAK2	STAT1	İmmünite

EPO: Eritropoietin, GH: Büyüme hormonu, TPO: Trombopoietin, G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör, GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör, LP: Leptin, PRL: Prolaktin, IL: İnterlökin, NK: Doğal öldürücü hücre, Th: Yardımcı T hücre, IFN: İnterferon, JAK: Janus kinaz, STAT: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü, TYK2: Tirozin-protein kinaz-2.

JAK-STAT sinyal yolağı; SOCS, aktive STAT'ların protein inhibitörleri (PIAS) ve protein tirozin fosfatazların (PTP) da dahil olduğu bir dizi inhibitör protein tarafından düzenlenir. SOCS ailesi, her biri merkezi bir SH2 alanına, değişen uzunluk ve sekansta bir amino terminal bölgesi ve SOCS kutusu olarak adlandırılan 40-amino asit uzunluğunda karboksi terminale sahip, SOCS1-SOCS7 ve CIS olmak üzere sekiz protein içerir. Sitokin artışıyla üretimleri uyarılan SOCS proteinleri, JAK-STAT sinyal yolağını yarışmalı olarak inhibe ederek enflamasyonu frenler. Sitokin sinyali kesildiğinde, SOCS proteinleri hızlı bir şekilde bozulur ve genellikle dinlenme hücrelerinde

inaktif kalırlar. SOCS proteinlerinin vitiligo patogeneziindeki önemi, proenflamatuvar sitokinler ve özellikle Th1, CD8<sup>+</sup> T hücre diferansiyasyonu üzerine etkileri ile açıklanabilir (41) (Şekil-4).



**Şekil-4:** SOCS1 ve SOCS3'ün, doğal ve edinsel immün yanıtlar üzerine negatif etkileri. DN: hem CD4 hem CD8 negatif T hücre, DP: hem CD4 hem CD8 pozitif T hücre, DC: Dentritik hücre, SOCS: Sitokin sinyal inhibitörleri.

SOCS1, tüm aktive JAK'ların SH2 alanına doğrudan bağlanıp JAK inhibisyonu yaparak, immün sistem üzerine etkilerini gerçekleştirir. İnterlökin-7 ve IL-15 sinyal modülasyonu ile, timik T hücre diferansiyasyonunda diğer SOCS proteinlerine göre daha fazla rol oynar. Periferde ise, esas olarak IFN- $\gamma$ /JAK2/STAT1 ve IL-12/STAT4 yolaklarını inhibe ederek; Th1 farklılaşmasını ve Treg sayısını negatif, Th17 farklılaşmasını ise pozitif yönde etkiler. SOCS1 proteininin eksikliğinde; Treg proliferasyonu artar ama fonksiyonu bozulur, IFN- $\gamma$ 'nın etkisiyle, tüm naif CD4<sup>+</sup>T lenfositler Th1'e dönüşür ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinde de artış gözlenir (40,42). Bu bilgiler ışığında SOCS1 eksikliğinde şiddetli sistemik enflamasyon geliştiği fare deneylerinde de gösterilerek,

SOCS1 proteininin immün hemostazın sağlanmasında ki rolü kanıtlanmıştır (43).

SOCS3 proteini doğrudan reseptöre ya da JAK1, JAK2 ve TYK2'ye bağlanarak bunları inhibe eder; JAK3'ü etkilemez. SOCS3 proteini IFN- $\gamma$  sinyalini baskılayabilir; fakat vitiligo patogenezinde rolü olan IL-6'nın etkilerinin inhibisyonunda daha ön plandadır. SOCS3, ayrıca IL-12/STAT4 yolağını baskılayarak, Th1 farklılaşmasında inhibisyon yapar ve Th2 farklılaşmasını uyarır. Bundan dolayı SOCS3 ekspresyonu ile atopik dermatit ve astım gibi alerjik reaksiyonların şiddeti arasında anlamlı bir ilişki kurulmuştur (44). SOCS3, STAT3'ü inhibe ederek, yüksek pro-enflamatuvar yanıtlara neden olan Th17'ye diferansiyasyonu önler; dolayısıyla SOCS3 proteinin eksikliğinde enflamasyon başlar. SOCS3'ün T<sub>reg</sub> hücrelerinin gelişimi ve işlevindeki rolü hala belirsizdir (40).

JAK-STAT-SOCS yolağının disregülasyonu, immün homeostazın bozulmasına ve kronik enflamasyon, otoimmün sendromlar ve malignitelerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Tablo-4). Son zamanlarda JAK-STAT sinyal yolağı atopik dermatit, alopesi areata, psoriasis, melanom, pyoderma gangrenozum, kutanöz T hücreli lenfoma gibi kronik deri hastalıklarında sık tartışılır hale gelmiştir. SOCS proteinleri içerisinde ise, SOCS1 ve SOCS3 otoimmün hastalıkların patogenezinde daha ön plandadır.

**Tablo-4:** JAK-STAT-SOCS yoluğı disregölasyonunun rol aldığı otoimmün hastalıklar (45–47).

Hastalık	Patogenez
Behçet Hastalığı	JAK2, STAT3 ve STAT4 polimorfizmleri
SLE	STAT4, Tyk2, SOCS1 polimorfizmleri SOCS1 ekspresyonunda artış ve SOCS1 polimorfizmi (48)
Psoriasis	JAK3 ve STAT3 polimorfizmleri SOCS3 ekspresyonunda azalma (49)
Alopesi Areata	SOCS4 polimorfizmi (50)
Pyoderma Gangrenosum	JAK2 mutasyonu
Atopik Dermatit	JAK3 hiperfonksiyonu SOCS3 ekspresyonunda artış (51)
Astım Alerjik konjunktivit	STAT6 polimorfizmi STAT1 ve SOCS3 ekspresyonunda artış
Romatoid Artrit	SOCS1 ve SOCS3 eksikliği SOCS1 ekspresyonunda artış(52) STAT4 polimorfizmi (53)
Sjögren Sendromu	SOCS3 ekspresyonunda artış(54)
Tip1 Diyabet	SOCS1 ekspresyonunda azalma SOCS3 mutasyonu
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	SOCS1 polimorfizmi (55) STAT3,STAT4, SOCS3 ekspresyonunda artış(56)
Multipl Skleroz	SOCS1 ekspresyonunda artış (57) SOCS3 ekspresyonunda azalma (57) SOCS1 polimorfizmi (58)
Otoimmün tiroidit	STAT4 ve SOCS4 polimorfizmi (50,59)
Primer biliyer Siroz	SOCS1 polimorfizmi(60) STAT4 polimorfizmi (61)
Otoimmün uveoretinit	SOCS1 ekspresyonunda artış (62)

SLE: Sistemik lupus eritematozus, JAK: Janus kinaz, SOCS: Sitokin sinyal inhibitörü, STAT: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü

JAK-STAT yolağının vitiligoda primer olarak IFN- $\gamma$  üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Depigmente yamalarda yüksek olan JAK1 ekspresyonunun, dbUVB tedavisi sonrasında düşmesi, melanosit yıkımında primer rol oynadığını düşündürür (63,64). Vitiligo tedavisinde etkin olan JAK1 inhibitörleri (tofacitinib, ruksolutinib) gibi SOCS1 ve SOCS3 de, JAK1'i inhibe etmektedir. SOCS1 ve SOCS3 anomalilerinde, IFN- $\gamma$  sinyal inhibisyonu ortadan kalktığı için, otoreaktif T hücrelerinin epidermise göç eder; bunun sonucunda otoimmün hastalıklar progrese olur (65). Melanogenezde etkili olan tirozin ilişkili peptid-2 ile duyarlandırılan ve SOCS1 proteini içermeyen dentritik hücreler ile antitümoral tedavinin denendiği bir çalışmada, immun toleransın kırılarak, yan etki olarak vitiligo geliştiği saptanmıştır (66). Otoimmün hastalıkların sık saptandığı Türk ailenin incelendiği bir olgu sunumunda: alopesi areata, yirmi tırnak distrofisi ve otoimmün hipotiroidili indeks vakada, vitiligolu erkek kardeşinde ve otoimmün hipotiroidili annesinde, SOCS4 mutasyonu saptanmıştır (50). SOCS proteinleri gibi JAK-STAT yolu inhibisyonu yapan Protein tirozin fosfataz reseptör olmayan tip 22 (PTPN22) defektlerinin, kontrolsüz T hücre aktivasyonu yoluyla vitiligo patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (67).

Tüm bu veriler; IFN- $\gamma$ , CXCR3, CXCL10 monoklonal antikörlerinin, JAK-STAT inhibitörlerinin veya SOCS mimetiklerin vitiligo tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir (Şekil-2). Antilipidemik olan simvastatin STAT1 inhibisyonu, yeşil çayın başlıca bileşeni olan epigallocatechin-3-gallate ise JAK2 inhibisyonu ile vitiligo tedavisinde fayda sağlamaktadır (68,69). Antienflamatuvar etkili JAK inhibitörlerinin (tofacitinib; JAK 1/3 inhibitörü, ruksolutinib; JAK1/2 inhibitörü), melanogenezi uyaran güneş veya fototerapi kombinasyonu ile vitiligo tedavisindeki etkisi olgu sunumları ile gösterilmiştir (70–74). SOCS1 ve SOCS3 mimetik ajanlar; alerjik ensefalomyelit, multipl skleroz, psoriasis, diyabet ilişkili kardiyovasküler hastalıkta etkilidirler (75,76). SOCS mimetikler, vitiligo tedavisinde de potansiyel olarak yer alabilirler. Doğrudan hedefe yönelik bu tedaviler ile yan etki ve istenmeyen reaksiyonlar giderilirken; hastalık şiddeti ve yükü de

azaltılabilir. Bu nedenle JAK-STAT-SOCS yolağının düzenlenmesi ve terapötik yaklaşım ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Birçok sitokinin etki ettiği JAK-STAT sinyal yolağının inhibitörü olan SOCS3 (17q25.3 lokusu) ve SOCS1 (16p13.13 lokusu) genlerinin polimorfizmleri, otoimmün bir hastalık olan vitiligoda henüz çalışılmamıştır. SOCS1 ve SOCS3 gen polimorfizmleri sonucunda gen veya protein ekspresyonları ve bu ürünlerin fonksiyonları değişebilir. Bu polimorfizmlerin, JAK-STAT sinyal yolağı negatif kontrolünü azaltıp, IFN duyarlılığı ve Th1 yanıtını artırarak vitiligo patogenezinde yer alabileceklerini düşünmekteyiz. Bu düşünceyle çalışmamızda; vitiligo hastalığına yatkınlıkta ve klinik özelliklerin gelişiminde SOCS1 ve SOCS3 gen polimorfizmlerinin rolünü araştırarak, vitiligo patogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlamayı amaçladık.

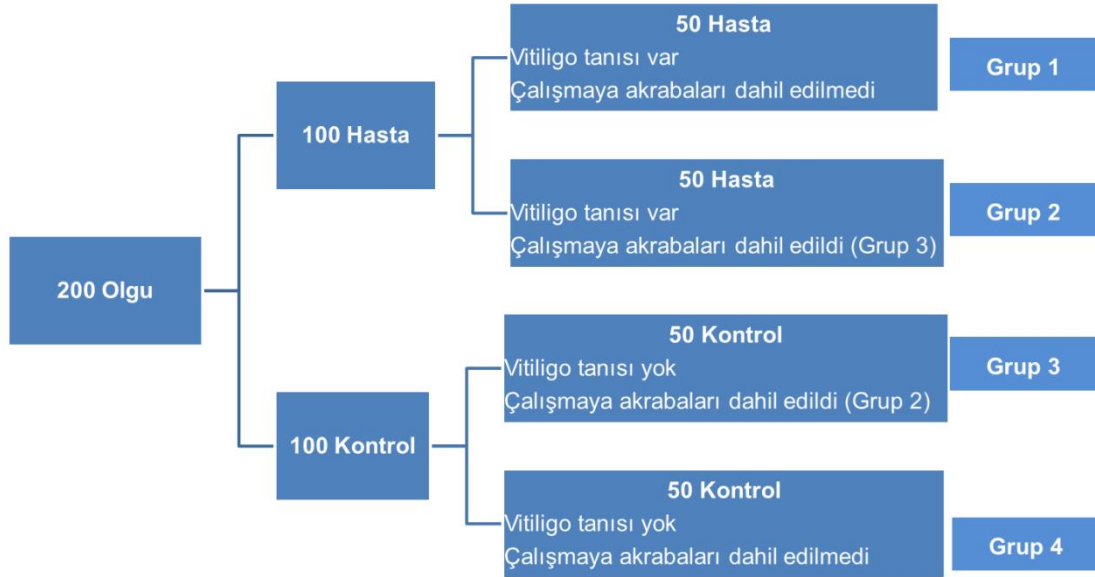
## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.03.2019 tarihli 2019-5/9 nolu kararı ile onaylandı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğinde takip edilen hastalar arasından, klinik olarak NSV tanısı alan 100 hasta ve 100 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Bu 100 hastanın 50'si grup 1; 50'si ise çalışmaya akrabaları da dahil edildiğinden grup 2 olarak isimlendirildi. Grup 2'de yer alan vitiligo tanılı hastaların, birinci veya ikinci derece akrabalarından oluşan sağlıklı 50 kişi ile grup 3; kendisinde/ailesinde vitiligo tanısı olmayan sağlıklı 50 kişi ile grup 4 oluşturuldu. Sonuç olarak hasta grubu, grup 1 ve grup 2'yi; kontrol grubu ise grup 3 ve grup 4'ü kapsamaktadır (Tablo-5). Çalışmaya grup 3 hariç tutularak, birinci veya ikinci derece akrabalarında vitiligo hastalığı olmayan gönüllüler dahil edildi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda; SOCS proteinlerinin otoimmün hastalıklar ile ilişkisi olması nedeniyle, diğer otoimmün hastalık öykülerinin olmamasına dikkat edildi. Çalışma kriterlerine uyan hasta ve sağlıklı gönüllülerin tümüne çalışmanın amacı anlatılarak bilgilendirilmiş gönüllü olur formları imzalatıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalıkla ilişkilendirdikleri tetikleyiciler, hastalığın başlangıç yaşı ve süresi, vitiligonun klinik tipleri, hastalık evresi, lökotrişi, poliozis, halo nevüs, Köbner fenomeni, 1. ve 2. derece akrabalarında otoimmün hastalık varlığı ve laboratuvar sonuçları kayıt edildi. Hastalık başlangıç yaşı 12 yaşından önce olanlar erken başlangıçlı; 12 yaş ve sonrasında olanlar ise geç başlangıçlı olarak değerlendirildi (77). Köbner fenomeni varlığının yanında, 12 ay süresince yeni lezyon çıkışı veya mevcut lezyonlarda büyüme olması durumunda hastalık aktif, aksi durumda ise stabil kabul edildi (78).

**Tablo-5:** Çalışma gruplarının oluşturulmasındaki temel kriterler.



SOCS1 ve SOCS3 polimorfizmleri belirlenirken Ulusal Biyoteknoloji bilgi Merkezi (National Center for Biotechnology Information, NCBI) veri tabanında tanımlanan bölgeler kullanıldı ( <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP> ) (Tablo-6).

**Tablo-6:** SOCS1 rs33989964 ve SOCS3 rs4969168, SOCS3 rs4969170 polimorfizmleri.

Kromozom	Gen	Lokus	Polimorfizm	Baz değişimi	Polimorfizmin ekspresyon üzerine etkisi
16p13	SOCS1	-1478 rs33989964	Delesyon	TG>del	TG/del genotipi: SOCS1 protein seviyelerinde artış (79)
17q25.3	SOCS3	+1383 rs4969168	SNP	A>G	Bilinmiyor
17q25.3	SOCS3	-4874 rs4969170	SNP	A>G	AA genotipi: SOCS3 mRNA ve SOCS3 protein seviyelerinde artış (80,81)

SNP: Tek gen polimorfizmi,

SOCS1 rs33989964, SOCS3 rs4969168, SOCS3 rs4969170 polimorfizmlerinin vitiligo gelişimine etkileri, klinik ve demografik özellikler ile ilişkisi incelendi; sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.



## Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Kandan DNA izolasyonu için Kan-Hayvan-Bitki DNA Hazırlama kiti (Jena Bioscience, Germany, PP213) protokolü uygulandı. Kan örneklerinden 200 ml alınarak falkon tüplerine aktarıldı ve üzerlerine 1 ml eritrosit parçalama tamponu (Lysis Buffer) eklenerek karıştırıldı. Buz üzerinde 10 dakika inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonrasında tüpler 2-3 kez vortekslendi ve beyaz kan hücrelerini elde edebilmek için 10,000 g'de 10 dakika santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrası örneklerin süpernatant kısımları atıldı ve hücre pelletlerine 300 µL Lizis tamponu ve 2 µL RNase A eklenip, süspanse olması için 30-60 saniye boyunca kuvvetlice vortekslendi. Tüplere 8 µL Proteinaz K eklenip, süspanse olan pelletler pipetleme ile karıştırıldı. Ardından örnekler 60°C'de 10 dakika inkübe edildi ve 5 dakika boyunca soğumaya bırakıldı. Örnekler 300 µL bağlama tamponu ve kısa süre vorteks yapıldı, tüpler buzun üzerinde 5 dakika bekletildi ve 10,000 g'de 5 dakika santrifüj yapıldı. Bu esnada spin kolonlar aktive edilmek için 2ml'lik toplama tüplerine yerleştirildi ve spin sütununa 100 µL aktivasyon tamponu eklendi. Ardından 10,000 g'de 20 saniye santrifüj edildi ve santrifüj sonrası toplama tüpüne biriken sıvı döküldü. Spin kolonların aktivasyonu sonrasında örneklerin süpernatant kısmı alınıp, spin kolonlara aktarıldı ve 10,000 g'de 30 saniye santrifüj edildi. Santrifüj sonrası toplama tüpüne biriken sıvı döküldü. Spin kolonlara 500 µL yıkama tamponu eklendi ve 10,000 g'de 30 saniye santrifüj edildi. Tekrar toplama tüpüne biriken sıvı döküldü. Bu yıkama işlemi bir kez daha tekrarlandı ve ardından kolonlarda kalan yıkama tamponunu uzaklaştırmak için 10,000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. DNA elüsyonu için spin kolonlar yeni tüplere yerleştirildi ve spin kolonların merkezine 40-50 µL elüsyon tamponu eklendi. Tüpler oda ısısında 1 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 10,000 g'de 2 dakika boyunca santrifüj yapıldı. Elüsyonu yapılan DNA sonraki çalışmalar için +4°C'de veya -20°C'de saklandı.

### **PCR Analizi**

SOCS1 rs33989964, SOCS3 rs4969168, SOCS3 rs4969170 polimorfizmlerini incelemek için TaqMan System (Applied Biosystems, Life Technologies) PrimerProbMix ve qPCR ProbesMaster (Jena Bioscience, Germany, PCR-360) kullanıldı. Kuyucuk başına toplam reaksiyon hacmi 20 µL olacak şekilde ayarlandı. Her bir kuyucuk için: 10 µL qPCR ProbesMaster, 1 µL PrimerProbMix, 7 µL PCR Grade su, 2 µL DNA karışımı hazırlandı. Reaksiyon Biorad CFX cihazında; 95°C' de, 2 dakika, 1 siklus; 95°C'de, 15 saniye, 40 siklus; 60°C'de 1 dakika, 1 siklus olarak ayarlandı ve analiz yapıldı. Diğer yayınlarda SOCS1 (rs33989964) genotipleme restriksiyon enzimi ile yapıldığından sonuçlar, bu çalışmadaki TaqMan prob sisteminin TG>del sonuçlarından farklıdır ve CA>del olarak raporlanmıştır.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenlere ait betimleyici istatistikler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyen sürekli değişkenler için betimleyici istatistikler medyan (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup için tek yönlü varyans analizi uygulandı. Çalışmada SOCS1 rs33989964, SOCS3 rs4969168, rs4969170) polimorfizmlerine ait genotip ve alleller ile birlikte; homozigot yabancı genotip (SOCS3 için AA, SOCS1 için TG/TG), homozigot varyant ve heterozigot genotipler ile; homozigot varyant genotip (SOCS3 için GG, SOCS1 için del/del) ise homozigot yabancı ve heterozigot genotip ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Bu veriler: 200 kişiyi, akrabalar arasındaki genlerin büyük bir kısmının benzer olduğunu göz önüne alarak gruplandırdığımızda, hasta ve kontrol grubu (Grup1+2/Grup3+4); hasta grubu ile akraba olmayan kontrol grubu (Grup1+2/Grup4); akraba olan hasta ve kontrol grupları (Grup2/Grup3); akrabalarında vitiligo olan ve olmayan sağlıklı kontrol grupları (Grup3/Grup4) arasında analiz edildi. Nitel verilerin analizinde Pearson ki-kare testi, Fisher'in keisn ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi. Hasta ve kontrol

grubunda, beklenen ve gözlenen genotip frekanslarının dengesi, Hardy–Weinberg equilibrium ile test edildi. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak belirlendi. Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların 117'si (%58,5) kadın, 83'ü (%41,5) erkekti. Hasta grubunda 46 erkek, 54 kadın yer aldı; kadın hastaların erkek hastalara oranı 1,17 idi. Vitiligo tanılı olguların yaşları 6-74 arasında (ortalama 34,73±16,94) değişmekte idi. Kontrol grubunda ise 37 erkek, 63 kadın yer aldı. Kontrol grubundaki olguların yaşları 7-64 arasında (ortalama 35,49±10,49) değişmekte idi. Grupların demografik dağılımları Tablo-7'de ayrıntılı olarak sunulmuştur. Dört grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hastaların klinik özellikleri Tablo-8'de özetlenmiştir.

**Tablo-7:** Hasta ve kontrol alt gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları.

	<b>Grup 1 (hasta)</b>	<b>Grup 2 (hasta)</b>	<b>Grup 3 (kontrol)</b>	<b>Grup 4 (kontrol)</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	50	50	50	50	
<b>Yaş</b>					0,917
Ortalama±SD	34,76±16,04	34,7±17,95	34,49±11,49	36,40±9,53	
Ortanca; min-max	35;7-73	35,5;6-74	35;9-64	38;7-54	
<b>Cinsiyet</b>					0,278
Kadın	26	28	28	35	
Erkek	24	22	22	15	

SD: Standart Deviasyon.

**Tablo-8:** Vitiligolu hastaların klinik ve demografik özellikleri.

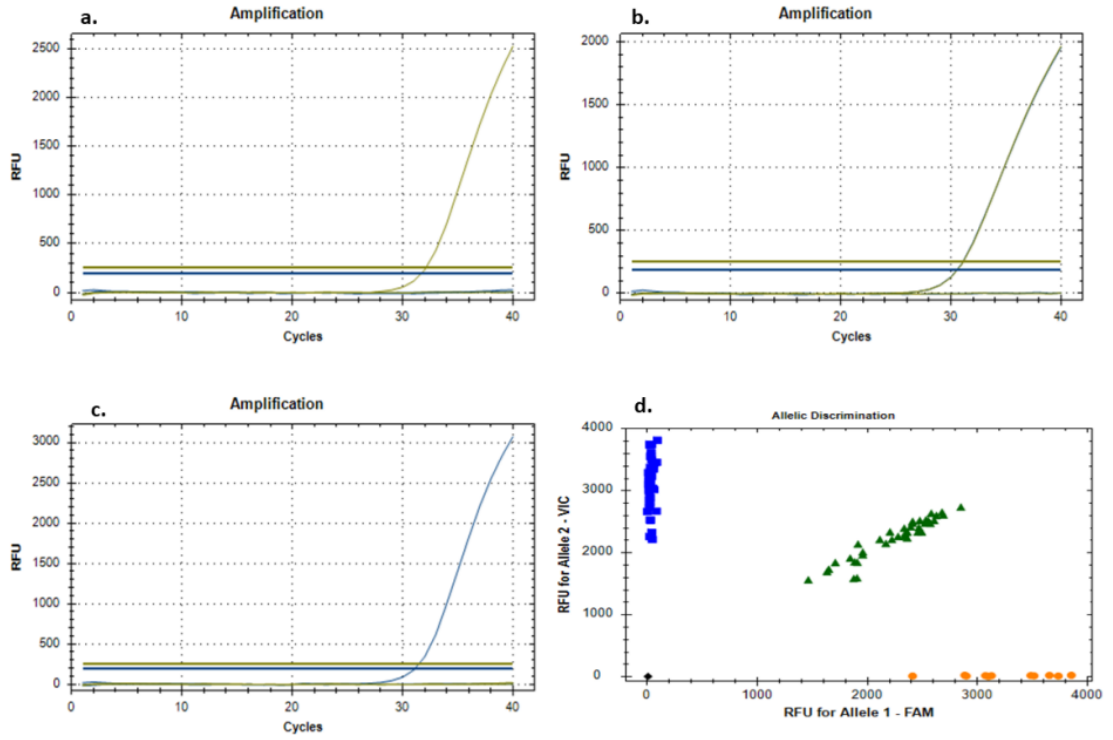
	<b>n</b>
<b>N</b>	100
<b>Cinsiyet (K;E)</b>	54;46
<b>Yaş (yıl)</b> Ortalama±SD Ortanca;min-max	34,73±16,94 35;6-74
<b>Hastalık başlangıç yaşı(yıl)</b> Ortalama±SD Ortanca;min-max Erken başlangıçlı (<12yıl) Geç başlangıçlı (≥12yıl)	26,71±17,11 25,5 (1-71) 24 75
<b>Hastalık süresi (yıl)</b> Ortalama±SD Ortanca;min-max	6,43±6,63 4;1-35
<b>Tetikleyici n (%)</b> Stres Güneş Travma Yok	29 (%34,1) 6 (%7,1) 3 (%3,5) 47 (%55,3)
<b>Klinik tip</b> Generalize Fokal Akral/Akrofasyal	55 18 27
<b>Hastalık evresi</b> Aktif Stabil	50 50
<b>Köbner fenomeni</b> Var Yok	20 80
<b>Halo nevüs</b> Var Yok	8 87
<b>Lökotrişi</b> Var Yok	34 66
<b>Poliozis</b> Var Yok	17 83
<b>Ailede otoimmün hastalık öyküsü</b> Var Yok	40 55

SD:Standart Deviasyon

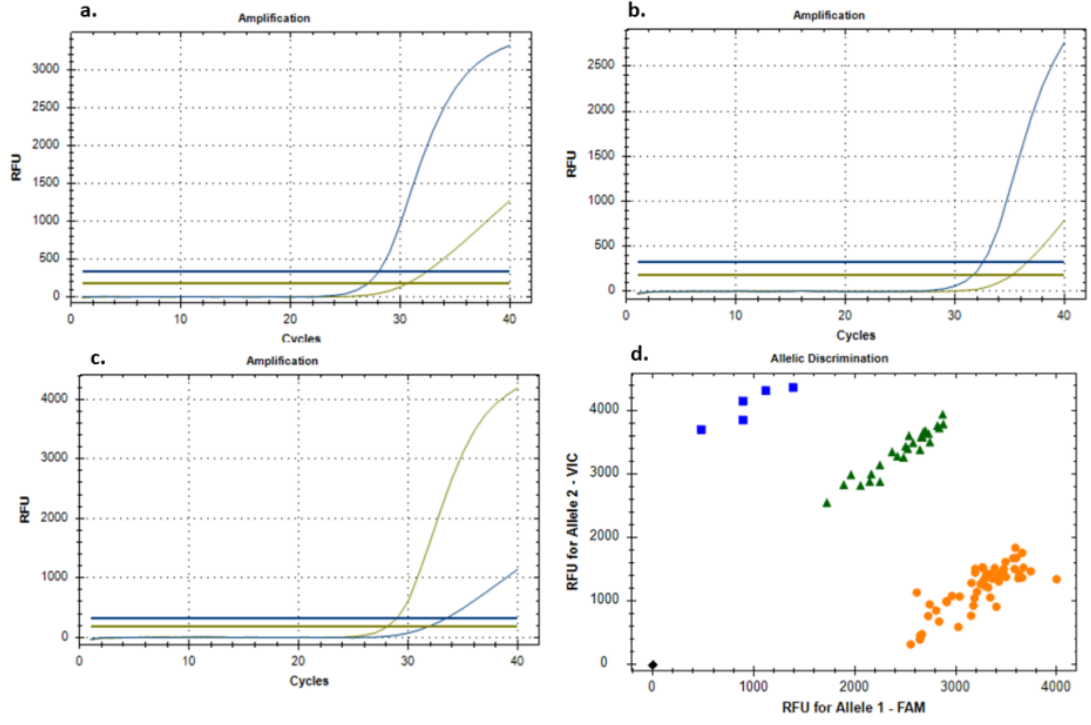
Hastaların vitiligo başlangıç yaşları 1-71 (ortalama  $26,71 \pm 17,11$ , ortanca 25,5) arasında değişmekte idi. Hastaların %24,2'sinde 12 yaş öncesinde, %42,4'ünde 20 yaş ve öncesinde, %23,2'sinde ise 40 yaş ve sonrasında lezyonlar gelişmişti. Hastalık süreleri 1-35 yıl (ortalama  $6,43 \pm 6,63$  yıl, ortanca 4 yıl) arasında idi. Hastalarda vitiligo başlangıcı ile tetikleyici olay ilişkisi sorgulandığında; 29 (%34,1) hastada stres, 6 (%7,1) hastada yoğun güneş maruziyeti, 3 hastada (%3,5) ise travma ile ilişki kuruldu; 47 (%55,3) hastada tetikleyici hikayesi yoktu.

Vitiligo alt tipine göre sınıflandırıldığında; 55 hastada generalize, 27 hastada akral/akrofasyal, 18 hastada fokal tipte dağılım mevcuttu. Elli hastada lezyonlar progresif olup aktif evredeyken, 50 hasta stabil idi; Köbner fenomeni ise hastaların sadece 20'sinde pozitif. Halo nevüs 8 (%8,42) hastada, lökotrişi 34 hastada, poliozis 17 hastada mevcuttu. Vaka seçiminde dikkat edilmesi nedeniyle, hiçbir hastada eşlik eden otoimmün hastalık yok iken; 40 (%42,1) hastanın çalışmaya dahil edilmeyen 1 veya 2. derece akrabalarında otoimmün hastalık öyküsü vardı.

SOCS1 rs33989964, SOCS3 rs4969170, SOCS3 rs4969168 polimorfizmlerinin, genotip amplifikasyon eğrileri ve allelik dağılım grafikleri sırasıyla Şekil-5,6 ve 7'de gösterilmiştir.

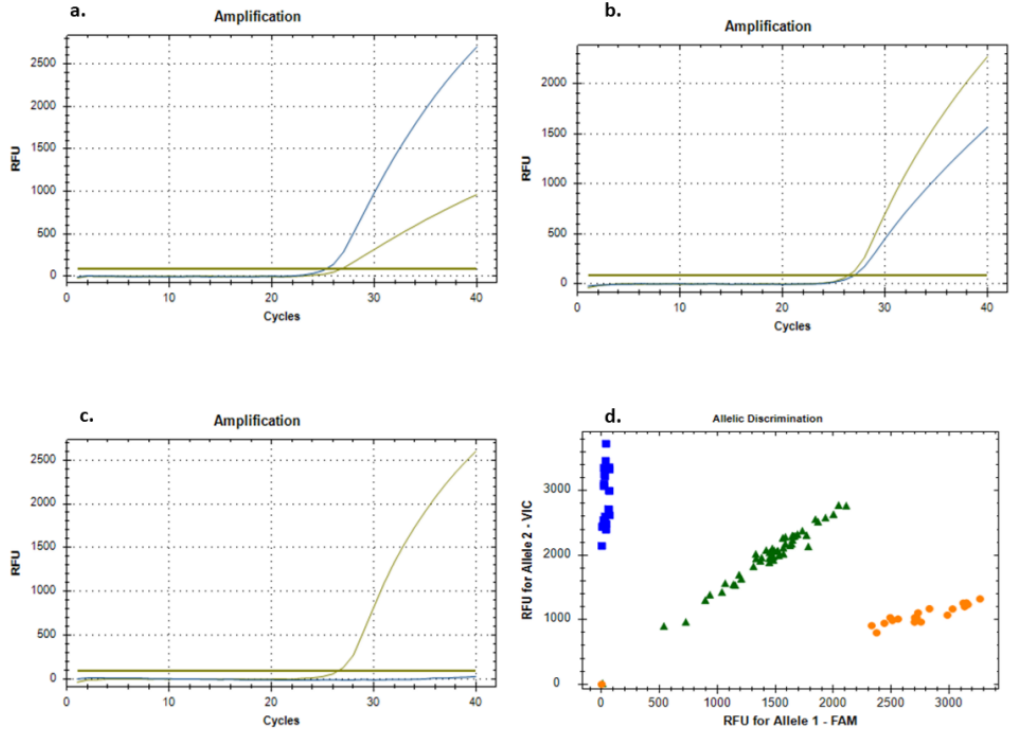


**Şekil-5:** SOCS1 (rs33989964) genotip amplifikasyon grafikleri: **a.** Homozigot TG/TG genotip **b.** Heterozigot TG/del genotip **c.** Homozigot del/del genotip **d.** Allelik dağılım grafiğidir: Y eksenindeki mavi renkli noktalar homozigot TG/TG genotipini; X-eksenindeki turuncu renkli noktalar homozigot del/del genotipini; her iki eksenin ortasında kalan yeşil renkli noktalar ise heterozigot TG/del genotipini; (0,0) noktasına denk gelen nokta ise negatif kontrolü göstermektedir.



**Şekil-6:** Yukarıdaki şekilde SOCS3 rs4969168 genotip amplifikasyon grafikleri yer almaktadır. **a.** Homozigot GG genotip **b.** Heterozigot AG genotip **c.** Homozigot AA genotip **d.** Allelik dağılım grafiğidir: Y-ekseni kenarındaki mavi renkli noktalar homozigot AA genotipini; X-ekseni kenarındaki turuncu renkli noktalar homozigot GG genotipini; her iki eksenin ortasında kalan yeşil renkli noktalar ise heterozigot AG genotipini; eksende (0,0) noktasına denk gelen nokta ise negatif kontrolü göstermektedir





**Şekil-7:** Yukarıdaki şekilde SOCS3 (rs4969170) genotip amplifikasyon grafikleri yer almaktadır. **a.** Homozigot GG genotip **b.** Heterozigot GA genotip **c.** Homozigot AA genotip **d.** Allelik dağılım grafiğidir: Y-ekseni kenarındaki mavi renkli noktalar homozigot AA genotipini; X-ekseni kenarındaki turuncu renkli noktalar homozigot GG genotipini; her iki eksenin ortasında kalan yeşil renkli noktalar ise heterozigot AG genotipini; eksende (0,0) noktasına denk gelen nokta ise negatif kontrolü göstermektedir.

İncelenen her üç polimorfizm için hasta ve kontrol grupları Hardy-Weinberg dengesinde ( $p > 0,05$ ) idi. Vitiligo gelişimi ile SOCS1 rs33989964, SOCS3 rs4969168, SOCS3 rs4969170 polimorfizmleri genotip ve allel frekansları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-9).

**Tablo-9: SOCS1 ve SOCS3 polimorfizmleri ile araştırma gruplarının ilişkisi.**

Polimorfizm	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup1+2 X† Grup3+4 P	Grup1+2 X Grup4 P	Grup2 X Grup3 p	Grup3 X Grup4 P
<b>SOCS1 rs33989964</b>								
<b>Genotip</b>								
TG/TG	21	20	23	25				
TG/del	24	24	21	20	0,577	0,573	0,815	0,905
del/del	5	6	6	5				
HWE,p	0,623	0,768	0,722	0,736				
<b>Yabani homoziğot‡</b>								
TG/TG	21	20	23	25	0,319	0,295	0,545	0,689
TG/del +del/del	29	30	27	25				
<b>Varyant homoziğot¶</b>								
del/del	5	6	6	5	1	0,852	1	0,749
TG/del + TG/TG	45	44	44	45				
<b>Alleller</b>								
TG	66	64	67	70	0,458	0,386	0,655	0,648
del	34	36	33	30				
<b>SOCS3 rs4969168</b>								
<b>Genotip</b>								
AA	5	3	2	2				
AG	18	17	22	14	0,491	0,374	0,621	0,274
GG	27	30	26	34				
HWE,p	0,449	0,777	0,310	0,716				
<b>Yabani homoziğot‡</b>								
AA	5	3	2	2	0,234	0,497	1	1
AG+GG	45	47	48	48				
<b>Varyant homoziğot¶</b>								
GG	27	30	26	34	0,667	0,194	0,42	0,102
AG+AA	23	20	24	16				
<b>Alleller</b>								
G	72	77	74	82	0,411	0,146	0,622	0,172
A	28	23	26	18				
<b>SOCS3 rs4969170</b>								
<b>Genotip</b>								
AA	17	14	13	11				
AG	21	27	27	30	0,414	0,361	0,956	0,828
GG	12	9	10	9				
HWE,p	0,284	0,520	0,553	0,153				
<b>Yabani homoziğot‡</b>								
AA	17	14	13	11	0,268	0,247	0,822	0,64
AG+AA	33	36	37	39				
<b>Varyant homoziğot¶</b>								
GG	12	9	10	9	0,724	0,665	0,799	0,799
AG+AA	38	41	40	41				
<b>Alleller</b>								
G	45	45	47	48	0,616	0,623	0,777	0,887
A	55	55	53	52				

HWE: Hardy Weinberg dengesi. Her üç gen lokusu için hasta (grup1+2) ve kontrol (grup3+4) grupları Hardy Weinberg dengesinde idi ( $p>0,05$ ). †: Ön ve arkasına yazılan gruplar karşılaştırılmıştır. ¶: Varyant homoziğotlar sırası ile: del/del, GG, GG. ‡: Yabani homoziğotlar sırası ile: TG/TG, AA, AA.

**SOCS1 rs33989964 TG>del:** SOCS1 rs33989964 TG>del polimorfizmi genotip ve allel frekansları ile vitiligo gelişimi, tetikleyici öyküsü, başlangıç yaşı, klinik tip, Köbner fenomeni, halo nevüs, lökotrişi, poliozis, ailesel otoimmünite varlığı arasında ilişki saptanmadı (Tablo-9 ve 10). Hastalık evresi ile allel frekansları arasında da ilişki saptanmazken; varyant homozigot modelin (del/del ile TG/del+TG/TG) genotip frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Aktif hastalık evresinde del/del genotipi daha sıklıkla (p:0,025).

**Tablo-10:** SOCS1 rs33989964 genotip ve allellerinin, klinik ve demografik özellikler ile ilişkisi.

SOCS1 rs33989964	Genotip				Yabanıl homozigot			Varyant homozigot			Alleller		
	TG/ TG	TG/ del	del/ del	p	TG/ TG	TG/del + del/del	p	del/ del	TG/TG + TG/del	p	TG	del	p
<b>Tetikleyici</b>													
Var	19	15	4	0,190	19	19	0,099	4	34	1	53	23	0,274
Yok	15	28	4		15	32		4	43		58	36	
<b>Başlangıç yaşı</b>													
≤12	11	10	3	0,728	11	13	0,431	3	21	0,701	32	16	0,866
>12	30	38	7		30	45		7	68		98	52	
<b>Klinik tip</b>													
Generalize	22	26	7	0,871	22	33	0,538	7	48	0,908	70	40	0,602
Fokal	6	10	2		6	12		2	16		22	14	
Akral/Akrofasyal	13	12	2		13	14		2	25		38	16	
<b>Hastalık evresi</b>													
Aktif	18	23	9	0,076	18	32	0,443	9	41	<b>0,025</b>	59	41	0,075
Stabil	23	25	2		23	27		2	48		71	29	
<b>Köbner Fenomeni</b>													
Var	8	9	3	0,812	8	12	0,836	3	17	0,689	25	15	0,711
Yok	33	39	8		33	47		8	72		105	55	
<b>Halo nevüs</b>													
Var	4	2	2	0,205	4	4	0,724	2	6	0,198	10	6	0,772
Yok	36	43	8		36	51		8	79		115	59	
<b>Lökotrişi</b>													
Var	14	18	2	0,475	14	20	0,436	2	32	0,324	46	22	0,573
Yok	27	30	9		27	39		9	57		84	48	
<b>Poliozis</b>													
Var	7	9	1	0,744	7	10	0,896	1	16	0,684	23	11	0,722
Yok	34	39	10		34	49		10	73		107	59	
<b>Ailesel otoimmünite</b>													
Var	17	16	7	0,136	17	23	0,838	7	33	0,089	50	30	0,415
Yok	23	29	3		23	32		3	52		75	35	

**SOCS3 rs4969168A>G SNP:** SOCS3 rs4969168A>G polimorfizmi genotip ve allel frekansları ile vitiligo gelişimi, başlangıç yaşı, klinik tip, hastalık evresi, halo nevüs, lökotişi, poliozis varlığı arasında ilişki saptanmadı (Tablo-9 ve 11). Tetikleyici ve Köbner fenomeni varlığı ile allel frekansları arasında da ilişki saptanmazken; yabancı homozigot model (AA ile AG+GG) genotiplerinin frekanslarındaki fark anlamlıydı. SOCS3 rs4969168 AA genotipinin sıklığı, AG+GG'ye kıyasla, vitiligonun spontan olarak geliştiği ve Köbner fenomeninin eşlik ettiği hastalarda, anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla p=0,031, p=0,049). SOCS3 rs4969168 A alleli frekansı, 1. ve 2. derece akrabalarında otoimmünite olan hastalarda daha sıklıkla (p=0,036).

**Tablo-11:** SOCS3 rs4969168 genotip ve allellerinin, klinik özellikler ile ilişkisi.

SOCS3 rs4969168	GENOTİP				Varyant homozigot			Yabancı homozigot			Alleller			
	AA	AG	GG	p	GG	AG+ AA	p	AA	AG+ GG	p	G	A	p	
Tetikleyici	Var	0	13	25	0,070	25	13	0,241	0	38	<b>0,031</b>	63	13	0,055
	Yok	6	16	25		25	22		6	41		66	28	
Başlangıç yaşı	<12	1	11	12	0,445	12	12	0,456	1	23	0,675	35	13	0,809
	≥12	7	24	44		44	31		7	68		112	38	
Klinik tip	Generalize	3	18	34	0,550	34	21	0,556	3	52	0,362	86	24	0,387
	Fokal	1	8	9		9	9		1	17		26	10	
	Akral/Akrofasyal	4	9	14		14	13		4	23		37	17	
Hastalık evresi	Aktif	6	16	28	0,380	28	22	0,840	6	44	0,269	72	28	0,417
	Stabil	2	19	29		29	21		2	48		77	23	
Köbner Fenomeni	Var	4	5	11	0,073	11	9	0,840	4	16	<b>0,049</b>	27	13	0,256
	Yok	4	30	46		46	34		4	76		122	38	
Halo nevüs	Var	0	1	7	0,365	7	1	0,135	0	8	1	15	1	0,124
	Yok	6	32	49		49	38		6	81		130	44	
Löktişi	Var	4	8	22	0,184	22	12	0,264	4	30	0,439	52	16	0,646
	Yok	4	27	35		35	31		4	62		97	35	
Poliozis	Var	3	4	10	0,205	10	7	0,868	3	14	0,133	24	10	0,566
	Yok	5	31	47		47	36		5	78		125	41	
Ailesel otoimmünite	Var	4	17	19	0,138	19	21	0,053	4	36	0,236	55	25	<b>0,036</b>
	Yok	2	16	37		37	18		2	53		90	20	

**SOCS3 rs4969170A>G SNP:** SOCS3 rs4969170 genotip ve allel frekansları ile vitiligo gelişimi, başlangıç yaşı, klinik tip, hastalık evresi, Köbner fenomeni, halo nevüs, lökotrişi, tetikleyici varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo-9 ve 12). Poliozis saptanan hastalarda AA genotipi ve A allelinin frekansı daha sıklı (sırasıyla p=0,024, p=0,006). Lökotrişisi olan hastalarının SOCS3 rs4969170 genotip sıklığında, anlamlı bir fark gözlenmemişken; A allelinin frekansı daha sıklı (p=0,048).

**Tablo-12:** SOCS3 rs4969170 genotip ve allellerinin, klinik özellikler ile ilişkisi

SOCS3 rs4969170	GENOTİP				Varyant homozigot			Yabani homozigot			Alleller		
	AA	AG	GG	p	GG	AG + AA	p	AA	AG + GG	p	G	A	p
Tetikleyici Var Yok	10 17	18 25	10 5	0,156	10 5	28 42	0,059	10 17	28 30	0,332	38 35	38 59	0,095
Başlangıç yaşı ≤12 >12	7 24	14 34	3 17	0,447	3 17	21 58	0,386	7 24	17 51	0,794	20 68	28 82	0,656
Klinik tip Generalize Fokal Akral/Akrofasyal	15 8 8	29 6 13	11 4 6	0,657	11 4 6	44 14 21	0,964	15 8 8	40 10 19	0,386	51 14 25	59 22 29	0,718
Hastalık evresi Aktif Stabil	17 14	21 17	12 9	0,480	12 9	38 41	0,461	17 14	33 36	0,517	45 45	55 55	1,000
Köbner Fenomeni Var Yok	8 23	8 40	4 17	0,607	4 17	16 63	1	8 23	12 57	0,331	16 74	24 86	0,477
Halo nevüs Var Yok	3 25	4 44	1 18	0,795	1 18	7 69	1	3 25	5 62	0,690	6 80	10 94	0,514
Lökotrişi Var Yok	14 17	16 32	4 17	0,148	4 17	30 49	0,104	14 17	20 49	0,114	24 66	44 66	<b>0,048</b>
Poliozis Var Yok	9 22	8 40	0 21	<b>0,024</b>	0 21	17 62	<b>0,020</b>	9 22	8 61	<b>0,032</b>	8 82	26 84	<b>0,006</b>
Ailesel otoimmünite Var Yok	13 15	20 28	7 12	0,805	7 12	33 43	0,603	13 15	27 40	0,581	34 52	46 58	0,514

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Vitiligo, genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı; IFN- $\gamma$  ve Th1 aracılı enflamasyonun ön planda olduğu kronik bir hastalıktır. Vitiligo, tüm yaş gruplarında kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta izlenmesine rağmen, kozmetik kaygılar nedeni ile çalışmalarda kadınlar daha sık yer almaktadır. Çalışmamızda kadın hasta sayısının, erkek hasta sayısına oranı 1,17 idi ve bu oran literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir (9).

Hastaların yaklaşık %50 sinde 20 yaşından önce, %70-80'inde ise 30 yaşından önce vitiligonun geliştiği bildirilmektedir (3,82). Çalışmamızda hastaların %42,4'ünde 20 yaş ve öncesinde, %55,5'inde 30 yaş ve öncesinde, %23,2'sinde 40 yaş ve sonrasında depigmente lezyonların geliştiği saptandı. Hastalık başlangıç yaşı 30'un altında olan hasta oranımız literatüre kıyasla düşüktür. Ezzedine ve ark. (77) tarafından tanımlanan yaş ilişkili klinik fenotiplerde; ailesel vitiligolu olgularda hastalık başlangıç yaşının daha erken (<12 yaş) olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bizim verilerimizdeki bu dağılımın sebebi, ailesel vitiligo hastalarının çalışmaya dahil edilmemesi olabilir. Bu bulgular vitiligonun, çoğunlukla genç erişkinlik dönemine kadar başladığı yönündeki verileri desteklemektedir.

Vitiligolu hastaların bir kısmı, hastalığın başlangıcını fiziksel travma, güneş yanığı, duygusal stres, gebelik, farklı hastalıklar gibi özel tetikleyici olaylarla ilişkilendirirler (4). Çalışmamızdaki 85 olgunun %44,7'sinde tetikleyici öyküsü vardı: 29 hastada psikolojik stres, 6 hastada yoğun güneş maruziyeti, 3 hastada ise fiziksel travma idi. Literatürde vitiligonun, psikolojik stres ile tetiklenme oranları %9-55,4 arasında değişmekte olup diğer faktörlerden daha fazla ön plana çıkmaktadır (83,84). Bir derlemede, psikolojik stresin %80'e varan oranlarda otoimmün hastalıkların başlamasında etken olduğu ve stres ilişkili nöroendokrin hormonların, sitokinler üzerinden immün disregülasyona neden oldukları belirtilmiştir (85). Hatta çocukluk dönemindeki kümülatif stresin yetişkin dönemde otoimmün

hastalık gelişimini ve hastane yatış oranlarını arttırdığı saptanmıştır (86). Çalışmamızda elde edilen veriler de, vitiligo için yatkınlığı olan bireylerde stresin önemli bir tetikleyici olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde generalize (%55) ve akral/akrofasyal (%27) vitiligo alt tipleri daha sık saptandı (5). Hastalık progresyonu ile ilişkili olan Köbner fenomeni, NSV'li hastalarda %15-70 oranında izlenmektedir (6). Vitiligo hastalarına, halo nevüs %0,5-14, lökotişi %10-40, poliosis ise %17-18 oranında eşlik etmektedir (87-89). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların %20'sinde Köbner fenomeni pozitifliği, %8,4'ünde halo nevüs, %17'sinde poliozis, %34'ünde ise lökotişi saptandı. Bu klinik özellikler, vitiligonun tedavi yöntemini ve prognozunu belirlerken önem arz etmektedir.

Vitiligolu hastalarının 1. derece akrabalarında addison hastalığı, alopesi areata, pernisiyöz anemi, psoriasis, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, tiroid hastalıklarının sıklığı artmıştır (90). Çalışmamızdaki vitiligolu hastaların %40'ının 1. ve 2. derece akrabalarında otoimmün hastalık olduğu öğrenildi: 24 kişide tiroid hastalığı, 10 kişide tip 1 diyabet, 5 kişide psoriasis, 3 kişide alopesi areata, 1'er kişide multipl skleroz, liken planus, romatoid artrit idi.

Vitiligonun etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır ve bu yönde çalışmalar devam etmektedir. Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları ile tanımlanan genler vitiligo etiyolojisinde enflamatuvar yolakların ve bu yolaklardaki gen polimorfizmlerinin önemini göstermektedir (EK-2). Örnek olarak, IL-1 reseptör antagonisti (IL1RA) rs2234663 SNP ile aktif hastalık; Nod benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) rs6502867, IFN-ε rs2039381, Melanosit üretici gen 1 (MYG1) -119C/G SNP'leri ile hastalık başlangıç yaşı; Protein tirozin fosfataz, reseptör olmayan tip 22 (PTPN22) +1858 SNP ile vitiligonun akrofasyal alt tipi; Majör doku uygunluk kompleksi (MHC) rs11966200 SNP ile depigmente lezyonların yaygınlığı, vitiligo vulgaris ve fokal vitiligo alt tipleri; timik stromal lenfopoetin geni (TSLP) -847 SNP ile generalize vitiligo ve hastalık başlangıç yaşının ilişkili bulunması,

polimorfizmlerin vitiligo yanında, klinik özelliklerin gelişiminde de etkili olduklarını düşündürmektedir (91–96).

Son zamanlarda SOCS1 ve SOCS3 genleri otoimmün, enflamatuvar, malign hastalıkların patogeneğinde sıkça araştırılmaktadır. SOCS1 ve SOCS3 proteinleri, sitokinlerin etkilerine aracılık eden JAK-STAT sinyal yolağını baskılayarak immün hemostazın oluşmasına katkı sağlar. Depigmente deri veya hasta serumlarında proenflamatuvar sitokinlerin, özellikle de IFN- $\gamma$ 'nın artışı birçok çalışma ile desteklenmiştir ve bu sitokinlerin etkilerinin sonlandırılmasını sağlayan regülatörlerden birinin de SOCS proteinleri olduğu bilinmektedir. Vitiligo gelişimine yatkınlık ile SOCS1 ve SOCS3 polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi tanımlayacak herhangi bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamız bu alanda bir ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında SOCS1 rs33989964, SOCS3 rs4969168 ve SOCS3 rs4969170 polimorfizmleri genotip ve allel frekansları ile vitiligo hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Vitiligosu aktif evrede olan progresif hastalarda, SOCS1 rs33989964 del/del genotipi, TG/del+TG/TG'ye göre daha fazlaydı (p:0,025). Hastalık başlangıcında herhangi bir tetikleyici öyküsü olmayan hastalar ve Köbner fenomeninin eşlik ettiği hastalar ile SOCS3 rs4969168, yabancı homozigot modele (AA/AG+GG) göre, AA genotipinin sıklığı korele idi (p:0,031, p:0,049). Ailesel otoimmünitesi olan hastalarda SOCS3 rs4969168 A alleli frekansı daha yüksekti (p:0,036). Poliozisi olan bireylerde, SOCS3 rs4969170 AA genotip ve A allel frekansı daha sıktı (p:0,024, p:0,006). SOCS3 rs4969170 SNP A alleleline sahip bireylerde ise lökotrişi oluşumuna yatkınlık saptandı (p:0,048). Kötü prognostik faktörler olan Köbner fenomeni ve lökotrişi ile progresif hastalıkta anlamlı değerlerin elde edilmiş olması; SOCS1 ile SOCS3 gen polimorfizmlerinin hastalığın seyri açısından önemli bir belirteç ve bu durumlarda SOCS mimetik ajanların bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Vitiligo ile ilişkili SOCS polimorfizmi çalışması olmadığından diğer otoimmün ve enflamatuvar hastalıklar ile yapılan araştırmalardaki



hipotezimizi destekleyecek bulgular derlenmiştir. Eriksen ve ark. (49) tarafından yapılan vaka kontrol çalışmasında, sağlıklı kontrollere göre psoriatik hastaların IFN- $\alpha$  ile uyarılan T hücrelerinde artan JAK-STAT aktivasyonuna rağmen SOCS3 ekspresyonunun yetersiz olduğu gösterilmiştir. SOCS3'ün yetersiz ekspresyonunun T hücreleri üzerindeki kontrol kaybına ve IFN- $\alpha$ 'ya karşı aşırı duyarlılığa neden olduğunu belirterek psoriasis patogenezinde SOCS3'ün rolünü açıklamışlardır. Arakawa ve ark. (97) ise atopik dermatitli hastaların mononükleer hücrelerinde SOCS3 mRNA düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve etkili bir tedavi sonrasında düzeylerinin düşmediğini gözlemlemişlerdir. Atopik dermatitli 15 hastanın ve 8 kontrolün deri örnekleri ile yapılan çalışmada, hastalarda SOCS3 ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve atopik dermatite yatkınlıkta SOCS3 rs12952093/rs4969170 A/A allel haplotiplerinin etkin olduğu saptanmıştır (98). Seki ve ark. (99) ise, serum IgE seviyeleri, atopik dermatit ve astım şiddeti ile korele bir şekilde, periferik CD3<sup>+</sup> T hücrelerinde SOCS3 mRNA düzeylerinin yükseldiğini saptamışlardır. Th2 yolağının ön planda olduğu atopik dermatitli beş hasta ile Th1 yolağının baskın olduğu psoriasisli yedi hastanın SOCS3 ekspresyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada ise; atopik dermatitte yüksek, psoriasisde zayıf ekspresyon saptanmıştır (51). Bu bulgular SOCS proteinlerinin, Th1 yolaklarını baskılayarak Th1 aracılı otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini ve bunu yaparken de Th2 aracılı enflamasyonu tetikleyebildiklerini düşündürmektedir. Astım tanılı 119 çocuk ve sağlıklı 154 kontrolle yapılan bir çalışmada SOCS3 polimorfizmlerinin infantil astım gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır (100). Hastalarda SOCS3 rs4969168 AG genotipi AA+GG ye göre; rs4969170 AA genotipi GG+GA'ya göre ve A alleli de G allele göre daha sık saptanmıştır. Harada ve ark. (79) ise erişkinlerde SOCS1 rs33989964 CA/del genotipi ve del allelinin astım hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derece sık olduğunu ve SOCS1 protein ekspresyonunu arttırdıklarını göstermişlerdir.

Graves oftalmopatisi ile SOCS3 rs4969170 AA genotipi arasında anlamlı bir ilişki; AA genotip taşıyıcılarında SOCS3 mRNA ve protein ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (80). Bir başka çalışmada ise otoimmün

tiroid hastalığına yatkınlıkta, SOCS1 rs33989964 polimorfizminin etkili olmadığı gözlenmiştir (101).

Romatoid artritte SOCS1 mRNA ekspresyonunun arttığı ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu; fakat hastalık gelişimi ile SOCS1 rs33989964 polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir (102). Chan ve ark.(48) tarafından yapılan vaka kontrollü çalışmada, SOCS1 ekspresyonu SLE hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve aktif hastalıkta da stabil hastalığa göre anlamlı bir fark izlenmiştir. Aynı grupta SOCS1 rs33989964 polimorfizmi incelediğinde ise SLE hastalığına yatkınlıkta etkili bulunmazken; trombositopeni ve kraniyal tutulum saptanan hastalarda anlamlı bir fark izlenmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde multifaktöryel patogenezi olan hastalıkların gelişiminde polimorfizmlerin, hastalığa yatkınlıkta değil ama klinik özelliklerin gelişiminde etkili bulunması; hastalığın başlamasına neden olan kıvılcımlar sonrasında bu polimorfizmlerin de varlığı ile hastalığın seyrinin ve şiddetinin kişiden kişiye değişmesinin ve kişiler arası tedavi yanıt farklılıklarının açıklanmasına yardımcı olabilir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda insülin direnci, polikistik over sendromu, ülseratif kolit ve kolorektal kanser ile SOCS1 rs33989964 polimorfizmi arasında; metastatik kolorektal kanser ile SOCS3 gen polimorfizmleri arasında ilişki saptanmamıştır (103–106). Medrano ve ark. (107) tarafından, İspanya'da, 735 çölyak hastası, 549 sağlıklı kontrolün dahil edildiği vaka kontrollü bir çalışmada, hastalarda SOCS3 rs4969170 AA genotip frekansının daha sık olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda dahil olmak üzere ülkemizde herhangi bir hastalığa yatkınlıkta anlamlı bir SOCS gen polimorfizmi saptanmamış olması, hasta gruplarının etnik kökenlerinin de bu farklılıklara neden olabileceğini düşündürmektedir.

İnsülin rezistansının, HCV ile enfekte hastalarda sık görüldüğü ve hepatik hasardan sorumlu olduğu görüşleri üzerine Zheng ve ark. (81) tarafından HCV ile enfekte olup tedavi almayan, diyabet ve sirozu olmayan 290 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; SOCS3 rs4969170 AA genotipi ve rs4969170 A allel frekansı insüline rezistansı olan grupta anlamlı derecede fazla olduğu ve AA genotipinin SOCS3 mRNA ekspresyonunu arttırdığı

saptanmıştır. 1292 hastanın dahil edildiği kesitsel bir çalışmada da SOCS3 rs4969168 AG genotipinin, insülin direnci için koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (108).

Enfeksiyöz ve enflamatuvar bir hastalık olan kronik periodontit gelişiminde, SOCS1 rs33989964 polimorfizminin etkili olmadığı gözlenirken, SOCS1 -820/-1478 A/CA haplotipi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (109).

SOCS3 IFN- $\alpha$  sinyali üzerine negatif etki gösterdiğinden, SOCS3'ü aşırı eksprese eden ve aynı zamanda kronik miyeloid lösemi, kronik HCV enfeksiyonu ve kutanöz T hücreli lenfoması olan bireylerde IFN- $\alpha$  tedavisine direnç geliştiği bildirilmiştir (110–114).

Otoimmün hastalıkların karmaşıklığı göz önüne alındığında, zamanında ve etkili bir tedavi için kombine sitokin inhibitör kullanımı gerekli olacaktır. Bunun yollarından biri de, sitokin sinyal regülasyonundaki rolleri nedeniyle SOCS protein seviyelerinin artmasına yol açan terapötik stratejilerdir. SOCS3 mimetik olan KIRESS ile meme ve nonmelanom deri kanserlerinin tedavisinde; Adenoviral SOCS1 gen transferi ile idiyopatik pulmoner fibroziste; SOCS1 DNA transferi ile otoimmün kardiyomyopate; SOCS1 mimetik etki gösteren Tirozin kinaz inhibitör peptid ile deneysel otoimmün ensefalomyelit ve MS tedavisinde; SOCS1 KIR analogu olan PS-5 ile psoriasisste; SOCS1 indüktörü olan edratide ile SLE tedavisinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir (76,115–118). Tüm bu genetik araştırmaların ana hedefi, otoimmün, malign ve enflamatuvar hastalıklar için yeni ve optimal terapötik stratejiler bulmaktır. Gelecekte bu araştırmaların, hastalığın ortaya çıkmasını önlemek için faydalı olabileceği de muhtemeldir.

Sonuç olarak SOCS1-SOCS3 ekspresyonu ve gen polimorfizmleri ile otoimmün, enflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişki çok sayıda çalışma ile desteklenmiştir. Bizim çalışmamızda ise, literatürde yer almayan, otoimmün bir hastalık olan vitiligo ile SOCS3 rs4969168, SOCS3 rs4969170 ve SOCS1 rs33989964 polimorfizmlerinin ilişkisi araştırıldı. SOCS proteinlerinin vitiligo patogenezinde ve SOCS mimetiklerin vitiligo tedavisinde etkili olabileceği düşünülerek yapılan, 100 hasta ve 100 kontrolden oluşan çalışmamızda;

incelenen polimorfizm genotip ve allellerinin vitiligo için predispozisyon oluşturmadığı görüldü. Bununla birlikte vitiligonun spontan olarak geliştiği, ailesel otoimmüntenin, Köbner fenomeni, poliozis, lökotrişinin eşlik ettiği hastalarda ve progresif hastalıkta anlamlı değerler elde edildi. Alanında bir ilk olma özelliği taşıyan vaka kontrollü çalışmamız vitiligo patogenezinin kısmi olarak katkıda bulunsa da, polimorfizmin yanında gen ekspresyonlarının da incelendiği, geniş vaka kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Gauthier Y, Benzekri L. Historical Aspects. In: Picardo M, Taïeb A (eds). Vitiligo. 1st edition. Berlin: Springer; 2010. 3–10.
2. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012;51(10):1206–12.
3. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(3):149–56.
4. Passeron T., Ortonne J-P. Vitiligo and Other Disorders of Hypopigmentation. In: Bologna JL, Schaffer VJ, Cerroni L. (eds). *Dermatology*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. 1087-114.
5. Faria AR, Mira MT, Tarlé RG, Silva de Castro CC, Dellatorre G. Vitiligo - Part 2 - Classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol* 2014;89(5):784–90.
6. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(3):1-13.
7. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taïeb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54(1):52–67.
8. UpToDate Browser [Internet]. Grimes PE. Vitiligo: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. [cited: January 2018]. Available from: [www.uptodate.com/contents/vitiligo-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis](http://www.uptodate.com/contents/vitiligo-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis)
9. 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.
10. Malakar S, Dhar S. Spontaneous repigmentation of vitiligo patches distant from the autologous skin graft sites: a remote reverse Koebner's phenomenon? *Dermatology* 1998;197(3):274.
11. Weyant GW, Chung CG, Helm KF. Halo nevus: review of the literature and clinicopathologic findings. *Int J Dermatol* 2015;54(10):433-5.
12. Thomas J, Alain T. Halo Nevi and Vitiligo. In: Picardo M, Taïeb A (eds). Vitiligo. 1st edition. Berlin: Springer; 2010. 61–4.
13. Barona MI, Arrunátegui A, Falabella R, Alzate A. An epidemiologic case-control study in a population with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(4):621–5.
14. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, Van Geel N. Vitiligo. *Lancet* 2015;386:74–84.

15. Anbar TS, Westerhof W, Abdel-Rahman AT, El-Khayyat MA. Evaluation of the effects of NB-UVB in both segmental and non-segmental vitiligo affecting different body sites. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22(3):157–63.
16. Cunha D, Pacheco FA, Cardoso J. Vitiligo: a good prognostic factor in melanoma? *Dermatol Online J* 2009;15(2):15.
17. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *J Dermatol* 2011;38(5):419–31.
18. 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
19. Montes LF, Abulafia J, Wilborn WH, Hyde BM, Montes CM. Value of histopathology in vitiligo. *Int J Dermatol* 2003;42(1):57–61.
20. UpToDate Browser [Internet]. Grimes PE. Vitiligo: Management and prognosis. [cited January 2018]. Available from: [www.uptodate.com/contents/vitiligo-management-and-prognosis](http://www.uptodate.com/contents/vitiligo-management-and-prognosis)
21. Passeron T, Ortonne J-P. Physiopathology and genetics of vitiligo. *J Autoimmun* 2005;25:63–8.
22. 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.
23. Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of Familial Aggregation of Vitiligo. *Arch Dermatol* 1993;129(8):994.
24. Spritz RA, Andersen GH. Genetics of Vitiligo. *Dermatol Clin* 2017;35(2):245-55.
25. Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med* 1998;188(6):1203–8.
26. Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Curr Opin Immunol* 2013;25(6):676–82.
27. Van den Boorn JG, Konijnenberg D, DelleMijn TAM, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009;129(9):2220–32.
28. Wang CQF, Cruz-Inigo AE, Fuentes-Duculan J, et al. Th17 Cells and Activated Dendritic Cells Are Increased in Vitiligo Lesions. *PLoS One* 2011;6(4):e18907.
29. Dwivedi M, Helen Kemp E, Laddha NC, et al. Regulatory T cells in vitiligo: Implications for pathogenesis and therapeutics. *Autoimmun Rev* 2015;14(1):49–56.
30. Rashighi M, Harris JE. Interfering with the IFN- $\gamma$ /CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med* 2015;3(21):343.
31. Coghe G, Atzori L, Frau J, et al. Localized pigmentation disorder after subcutaneous pegylated interferon beta-1a injection. *Mult Scler J* 2018;24(2):231–3.
32. Hamadah I, Binamer Y, Sanai FM, Abdo AA, Alajlan A. Interferon-induced vitiligo in hepatitis C patients: a case series. *Int J Dermatol* 2010;49(7):829–33.

33. Passeron T, Ortonne J. Activation of the Unfolded Protein Response in Vitiligo : The Missing Link ? *J Invest Dermatol* 2012;132(11):2502–4.
34. Singh M, Kotnis A, Jadeja SD, et al. Cytokines: the yin and yang of vitiligo pathogenesis. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15(2):177-88.
35. Farhan J, Al-Shobaili HA, Zafar U, et al. Interleukin-6: A possible inflammatory link between vitiligo and type 1 diabetes. *Br J Biomed Sci* 2014;71(4):151–7.
36. Abdallah M, El-Mofty M, Anbar T, et al. CXCL-10 and Interleukin-6 are reliable serum markers for vitiligo activity: A multicenter cross-sectional study. *Pigment Cell Melanoma Res* 2018;31(2):330–6.
37. Mohammed GF. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases* 2015;3(3):221-30.
38. Kitamura R, Tsukamoto K, Harada K, et al. Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF-M. *J Pathol* 2004;202(4):463–75.
39. Toker SC, Sarıcaoglu H, Karadogan SK, et al. Is there any relation between vitiligo and cytomegalovirus? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(1):141–2.
40. Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, et al. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Front Immunol* 2014;44(1):1–13.
41. Dimitriou ID, Clemenza L, Scotter AJ, et al. Putting out the fire: Coordinated suppression of the innate and adaptive immune systems by SOCS1 and SOCS3 proteins. *Immunol Rev* 2008;224(1):265–83.
42. Takahashi R, Nishimoto S, Muto G, et al. SOCS1 is essential for regulatory T cell functions by preventing loss of Foxp3 expression as well as IFN and IL-17A production. *J Exp Med* 2011;208(10):2055–67.
43. Yoshimura A, Suzuki M, Sakaguchi R, Hanada T, Yasukawa H. SOCS, Inflammation, and Autoimmunity. *Front Immunol* 2012;3:20-30.
44. Carow B, Rottenberg ME. SOCS3, a major regulator of infection and inflammation. *Front Immunol* 2014;5:1–13.
45. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK–STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs* 2017;77(5):521–46.
46. Palanivel JA, Macbeth AE, Chetty NC, Levell NJ. An insight into JAK-STAT signalling in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2014;39(4):513–8.
47. Liang Y, Xu WD, Peng H, Pan HF, Ye DQ. SOCS signaling in autoimmune diseases: Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Eur J Immunol* 2014;44(5):1265–75.
48. Chan H, Ke L, Chang L, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 gene expression and polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19(6):696–702.
49. Eriksen KW, Woetmann A, Skov L, et al. Deficient SOCS3 and SHP-1 expression in psoriatic T cells. *J Invest Dermatol* 2010;130(6):1590–7.
50. Arts P, Plantinga TS, Van den Berg JM, et al. A missense mutation underlies defective SOCS4 function in a family with autoimmunity. *J Intern Med* 2015;278(2):203–10.

51. Horiuchi Y, Bae SJ, Katayama I. Overexpression of the suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) in severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2006;31(1):100–4.
52. Isomäki P, Alanära T, Isohanni P, et al. The expression of SOCS is altered in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46(10):1538–46.
53. Mohamed RH, Pasha HF, El-Shahawy EE. Influence of TRAF1/C5 and STAT4 genes polymorphisms on susceptibility and severity of rheumatoid arthritis in Egyptian population. *Cell Immunol.* 2012;273(1):67–72.
54. Vartoukian SR, Tilakaratne WM, Seoudi N, et al. Dysregulation of the suppressor of cytokine signalling 3-signal transducer and activator of transcription-3 pathway in the aetiopathogenesis of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2014;177(3):618-29.
55. Iannella G, Greco A, Didona D, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev* 2016;15(4):335–43.
56. Lovato P, Brender C, Agnholt J, et al. Constitutive STAT3 activation in intestinal T cells from patients with Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003;278(19):16777–81.
57. Sedeño-Monge V, Arcega-Revilla R, Rojas-Morales E, et al. Quantitative analysis of the suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in peripheral blood leukocytes of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2014;273(1–2):117–9.
58. De Lapuente AL, Pinto-Medel MJ, Astobiza I, et al. Cell-specific effects in different immune subsets associated with SOCS1 genotypes in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2015;21(12):1498–512.
59. Hiz MM, Kılıç S, Işık S, Ogretmen Z, Silan F. Contribution of the STAT4 rs7574865 gene polymorphism to the susceptibility to autoimmune thyroiditis in healthy Turk population and psoriatic subgroups. *Cent Eur J Immunol* 2015;40(4):437-41
60. Hirschfield GM, Xie G, Lu E, et al. Association of primary biliary cirrhosis with variants in the CLEC16A, SOCS1, SPIB and SIAE immunomodulatory genes. *Genes Immun* 2012;13(4):328–35.
61. Dong M, Li J, Tang R, et al. Multiple Genetic Variants Associated with Primary Biliary Cirrhosis in a Han Chinese Population. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;20(2):163–78.
62. Wang H, Zhou Z, Peng X, Zhao M. Expression of suppressor of cytokine signaling in retina of experimental autoimmune uveoretinitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2008;44(10):876–82.
63. Abdou AG, Maraee A, Yassien H, Sarhan M. Immunohistochemistry of Janus Kinase 1 (JAK1) Expression in Vitiligo. *J Pathol Transl Med* 2018;52(6):363-8
64. Nada HR, El Sharkawy DA, Elmasry MF, Rashed LA, Mamdouh S. Expression of Janus Kinase 1 in vitiligo & psoriasis before and after narrow band UVB: a case–control study. *Arch Dermatol Res* 2018;310(1):39–46.
65. Richmond JM, Bangari DS, Essien KI, et al. Keratinocyte-Derived Chemokines Orchestrate T-Cell Positioning in the Epidermis during Vitiligo and May Serve as Biomarkers of Disease. *J Invest Dermatol* 2017;137(2):350-8.



66. Shen L, Evel-Kabler K, Strube R, Chen SY. Silencing of SOCS1 enhances antigen presentation by dendritic cells and antigen-specific anti-tumor immunity. *Nat Biotechnol* 2004;22(12):1546–53.
67. Garcia-Melendez ME, Salinas-Santander M, Sanchez-Dominguez C, et al. Protein tyrosine phosphatase PTPN22 +1858C/T polymorphism is associated with active vitiligo. *Exp Ther Med* 2014;8(5):1433–7.
68. Noël M, Gagné C, Bergeron J, Jobin J, Poirier P. Positive pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vitiligo. *Lipids Health Dis* 2004;3(1):7.
69. Ning W, Wang S, Dong X, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) Suppresses the Trafficking of Lymphocytes to Epidermal Melanocytes via Inhibition of JAK2: Its Implication for Vitiligo Treatment. *Biol Pharm Bull* 2015;38(11):1700–6.
70. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of Vitiligo a pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatology* 2015;151(10):1110–2.
71. Kim SR, Heaton H, Liu LY, King BA. Rapid Repigmentation of Vitiligo Using Tofacitinib Plus Low-Dose, Narrowband UV-B Phototherapy. *JAMA Dermatol* 2018;154(3):370-1.
72. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol* 2016;74(2):370–1.
73. Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(6):1054–60.
74. Joshipura D, Alomran A, Zancanaro P, Rosmarin D. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib: A 32-week open-label extension study with optional narrow-band ultraviolet B. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(6):1205–7.
75. Ahmed CMI, Larkin J, Johnson HM. SOCS1 Mimetics and Antagonists: A Complementary Approach to Positive and Negative Regulation of Immune Function. *Front Immunol* 2015;6:183.
76. Madonna S, Scarponi C, Doti N, et al. Therapeutical potential of a peptide mimicking the SOCS1 kinase inhibitory region in skin immune responses. *Eur J Immunol* 2013;43(7):1883–95.
77. Ezzedine K, Le Thuaut A, Jouary T, et al. Latent class analysis of a series of 717 patients with vitiligo allows the identification of two clinical subtypes. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014;27(1):134–9.
78. Alghamdi KM, Kumar A, Taïeb A, Ezzedine K. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2012; 26:1463-71.
79. Harada M, Nakashima K, Hirota T, et al. Functional polymorphism in the suppressor of cytokine signaling 1 gene associated with adult asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;36(4):491–6.
80. Yan R, Yang J, Jiang P, et al. Genetic variations in the SOCS3 gene in patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Pathol* 2015;68(6):448–52.
81. Zheng YY, Wang LF, Fan XH, et al. Association of suppressor of cytokine signalling 3 polymorphisms with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2013;20(4):273–80.

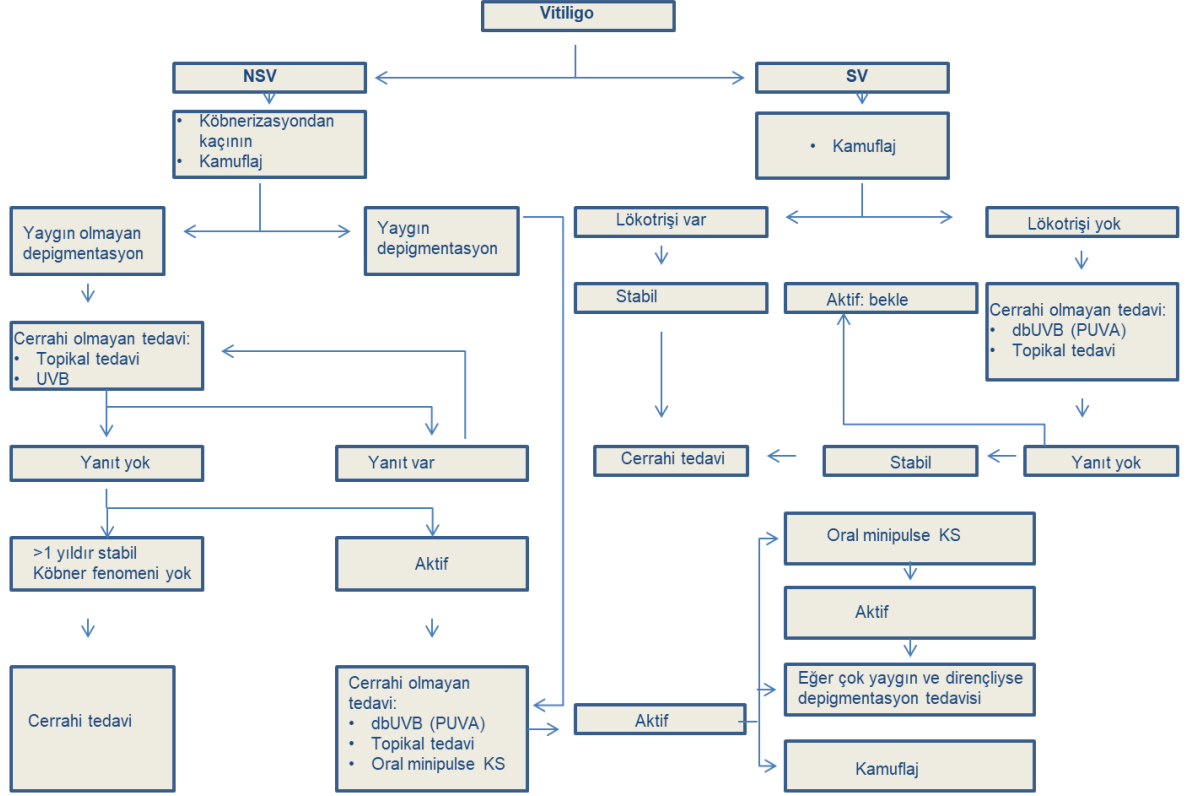
82. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, et al. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(6):954–8.
83. Yu HJ, Park KC, Ahn JS, et al. Clinical Study of Vitiligo. *Korean J Dermatology* 1998;36(6):1037–42.
84. Vrijman C, Hosseinpour D, Wolkerstorfer A, et al. Provoking factors including chemicals in Dutch vitiligo. *Br J Dermatol* 2013;168(5):1003-11.
85. Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2008;7(3):209–13.
86. Dube SR, Fairweather D, Pearson WS, et al. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med* 2009;71(2):243–50.
87. Song MS, Hann SK, Ahn PS, Im S, Park YK. Clinical study of vitiligo. *Annals of Dermatology* 1994;6(1):22-30.
88. Prcic S, Djuran V, Mikov A, Mikov I. Vitiligo in children. *Pediatr Dermatol* 2007;24(6):666.
89. Falabella R. Hair Involvement in Vitiligo. In: Picardo M, Taïeb A (eds). *Vitiligo*. 1st edition. Berlin: Springer; 2010. 65–72.
90. Mollet I, van Geel N, Jo L. Autoimmune/Inflammatory and Other Diseases Associated with Vitiligo. In: Picardo M, Taïeb A (eds). *Vitiligo*. 1st edition. Berlin: Springer; 2010. 79–90.
91. Ozel Turkcü U, Solak Tekin N, Gokdogan Edgunlu T, Karakas Celik S, Oner S. The association of FOXO3A gene polymorphisms with serum FOXO3A levels and oxidative stress markers in vitiligo patients. *Gene* 2014;536(1):129-34.
92. Cho HR, Kim SK, Lim HK, et al. Association study between nonsense polymorphism (rs2039381, Gln71Stop) of interferon- $\epsilon$  and susceptibility to vitiligo in Korean population. *Immunol Invest* 2013;42(5):423-30.
93. Rajendiran KS, Rajappa M, Chandrashekar L, Thappa DM. Association of PTPN22 gene polymorphism with non-segmental vitiligo in South Indian Tamils. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(3):280-85.
94. Dwivedi M, Laddha NC, Mansuri MS, Marfatia YS, Begum R. Association of NLRP1 genetic variants and mRNA overexpression with generalized vitiligo and disease activity in a Gujarat population. *Br J Dermatol* 2013;169(5):1114-25.
95. Tang J, Liu JL, Zhang C, et al. The association between a single nucleotide polymorphism rs11966200 in MHC region and clinical features of generalized vitiligo in Chinese Han population. *Mol Biol Rep* 2013;40(6):4097-100.
96. Singh M, Mansuri MS, Jadeja SD, Marfatia YS, Begum R. Association of interleukin 1 receptor antagonist intron 2 variable number of tandem repeats polymorphism with vitiligo susceptibility in Gujarat population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018;84(3):285-91.
97. Kakhki MP, Rakhshi N, Heidary M, Behmanesh M, Nikravesh A. Expression of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) gene dramatically increases in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2015;350(1–2):40–5.

98. Ekelund E, Sääf A, Tengvall-Linder M, et al. Elevated Expression and Genetic Association Links the SOCS3 Gene to Atopic Dermatitis. *Am J Hum Genet* 2006;78(6):1060–5.
99. Seki YI, Inoue H, Nagata N, et al. SOCS-3 regulates onset and maintenance of TH2-mediated allergic responses. *Nat Med* 2003;9(8):1047–54.
100. Fang Y, Ren X, Feng Z. Genetic correlation of SOCS3 polymorphisms with infantile asthma: An evidence based on a case-control study. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(8):9586–91.
101. Inoue N, Watanabe M, Nakaguchi A, et al. Functional polymorphisms affecting Th1 differentiation are associated with the severity of autoimmune thyroid diseases. *Endocr J* 2017;64(7):695–703.
102. Chan HC, Ke LY, Liu CC, et al. Increased expression of suppressor of cytokine signaling 1mRNA in patients with rheumatoid arthritis. *Kaohsiung J Med Sci* 2010;26(6):290–8.
103. Hartavi M, Kurt E, Oral B, et al. The SOCS-1 -1478CA / del Polymorphism is not Associated with Colorectal Cancer or Age at Onset in Turkish Subjects. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2013;14:7583–6.
104. Hartavi M, Nak SG, Oral B, Deligönül A. No association between the SOCS-1 -1478CA/del polymorphism and ulcerative colitis in Turkish subjects. *Mol Biol Rep* 2014;41(10):6505–8.
105. Oz Gul O, Cander S, Gul CB, et al. Cytokine signal suppressor (SOCS) 1-1478 CA/del gene polymorphism in Turkish patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2017;37(7):896–901.
106. Igci M, Cakmak EA, Oztuzcu S, Bayram A, Arslan A. Mutational Screening of the SOCS3 Gene Promoter in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16(12):1395–400.
107. Medrano LM, García-Magariños M, Dema B, et al. Th17-related genes and celiac disease susceptibility. *PLoS One* 2012;7(2):e31244.
108. Zhang J, Li N, Xiao-Guang Y, Ling Z, et al. Association of SOCS3 genetic polymorphisms with insulin resistance in Xinjiang Uygur population. *Chinese J Med Genet* 2014;31(2):201–5.
109. Guedes RA, Planello AC, Andia DC, De Oliveira NFP, De Souza AP. Association of SOCS1-820(rs33977706) gene polymorphism with chronic periodontitis: A case-control study in Brazilians. *Meta Gene* 2015;5:124–8.
110. Shen X, Hong F, Nguyen VA, Gao B. IL-10 attenuates IFN- $\alpha$ -activated STAT1 in the liver: Involvement of SOCS2 and SOCS3. *FEBS Lett* 2000;480(2–3):132–6.
111. Hong F, Nguyen VA, Gao B. Tumor necrosis factor alpha attenuates interferon alpha signaling in the liver: involvement of SOCS3 and SHP2 and implication in resistance to interferon therapy. *FASEB J* 2001;15(9):1595–7.
112. Brender C, Lovato P, Sommer VH, et al. Constitutive SOCS-3 expression protects T-cell lymphoma against growth inhibition by IFN $\alpha$ . *Leukemia* 2005;19(2):209–13.
113. Sakai I, Takeuchi K, Yamauchi H, Narumi H, Fujita S. Constitutive expression of SOCS3 confers resistance to IFN- $\alpha$  in chronic myelogenous leukemia cells. *Blood* 2002;100(8):2926–31.

114. Bode JG, Ludwig S, Ehrhardt C, et al. IFN-alpha antagonistic activity of HCV core protein involves induction of suppressor of cytokine signaling-3. *FASEB J.* 2003;17(3):488–90.
115. Wang H, Wang J, Xia Y. Defective suppressor of cytokine signaling 1 signaling contributes to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2017;8:1292.
116. Tajiri K, Imanaka-Yoshida K, Matsubara A, et al. Suppressor of Cytokine Signaling 1 DNA Administration Inhibits Inflammatory and Pathogenic Responses in Autoimmune Myocarditis. *J Immunol* 2012;189(4):2043–53.
117. La Manna S, Lee E, Ouzounova M, et al. Mimetics of suppressor of cytokine signaling 3: Novel potential therapeutics in triple breast cancer. *Int J Cancer* 2018;143(9):2177–86.
118. Madonna S, Scarponi C, Morelli M, et al. SOCS3 inhibits the pathological effects of IL-22 in non-melanoma skin tumor-derived keratinocytes. *Oncotarget* 2017;8(15):24652–67.

## EKLER

### EK-1: Vitiligo tedavi algoritması.



NSV:segmental olmayan vitiligo, SV: segmental vitiligo, KS: Kortikosteroid, dbUVB: Dar band Ultraviyole B, PUVA: Psorelen ve Ultraviyole A

**EK-2:** Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları sonucunda vitiligo ile ilişkisi tanımlanan genler (24).

Kr	Lokus	Fonksiyon
1	RERE	Apoptozun regülasyonu
1	PTPN22	JAK-STAT üzerinden T hücre regülasyonu
1	FASLG	İmmün apoptozun regülasyonu
1	PTPRC	T ve B hücrelerinin antijen reseptör sinyalinin düzenlenmesi
2	PPP4R3B	Bilinmiyor
2	BCL2L11	Timosit negatif seleksiyonunda apoptoz düzenleyici
2	IFIH1	Doğal immün reseptör
2	CTLA4	T lenfosit kontrol noktası regülatörü
2	FARP2-STK25	Bilinmiyor
3	UBE2E2	Protein ubiquitinasyon yolu; hasar yanıtı
3	FOXP1	B hücre gelişiminin transkripsiyonel regülatörü
3	CD80	T-hücresi kostimülatör sinyal
3	LPP	Bilinmiyor
3	FBXO45-NRROS	Bilinmiyor
4	PPP3CA	T lenfosit kalsiyuma bağımlı, kalmodulin ile stimüle protein fosfatazı
6	IRF4	İmmün hücre ve melanosit transkripsiyonel aktivatörü
6	SERPINB9	Granzim B endojen inhibitörü
6	HLA-A	İmmün sistemine peptid antijenlerinin sunumu
6	HLA-DRB1/DQA1	İmmün sistemine peptid antijenlerinin sunumu
6	BACH2	Transkripsiyonel aktivatör, apoptoz düzenleyici
6	RNASET2- FGFR10P-CCR6	Bilinmiyor
7	CPVL	İnflamatuar proteaz; sunum için antijenleri düzenler
8	SLA	T hücre antijen reseptör sinyal regülatörü
9	NEK6	Apoptoz düzenleyici
10	IL2RA	IL-2 reseptörü; T <sub>reg</sub> lenfositlerini düzenler
10	ARID5B	Transkripsiyon ko-aktivatörü
10	ZMIZ1	JAK-SAT negatif düzenleyicisi olan PIAS-ailesinin transkripsiyonel düzenleyicisi
10	CASP7	Apoptoz yürütücü proteini
11	CD44	FOXP3 ekspresyon düzenleyicisi
11	PPP1R14B-PLCB3- BAD-GPR137- KCNK4-TEX40- ESRRA- TRMT112- PRDX5	Bilinmiyor
11	TYR	Melanogenez enzimi; vitiligo otoantijeni
12	PMEL	Melanosit melanozomal tip I transmembran glikoproteini

12	IKZF4	Transkripsiyon inhibisyonu; T <sub>reg</sub> 'de FOXP3 transkripsiyonunu düzenler
12	SH2B3	T lenfosit reseptör aktivasyon sinyalini, fosfolipaz C-gama1, GRB2 ve fosfatidilinositol 3-kinaza bağlar
13	TNFSF11	TNFRSF11A ve TNFRSF11B'ye bağlanan T lenfosit sitokini
14	GZMB	Sitotoksik T lenfositlerinin apoptoz proteini
15	OCA2-HERC2	Melanogenez proteinİ; vitiligo otoantijeni
16	MC1R	Melanogenez proteinİ; vitiligo otoantijeni
17	KAT2A-HSPB9- RAB5C	Bilinmiyor
18	TNFRSF11A	T lenfosit ve dendritik hücre arasındaki etkileşimleri düzenler
19	TICAM1	TLR3/TLR4 adaptörü; NF kappa-B ve interferon düzenleyici faktör (IRF) aktivasyonuna aracılık eder; apoptozu tetikler
19	SCAF1-IRF3- BCL2L12	Bilinmiyor
20	RALY- ASIP	MC1R üzerinden melanosit regülasyonu
20	PTPN1	JAK2 ve TYK2 kinazların defosforilasyonu; interferon hücre sel cevabını etkiler
21	UBASH3A	Aktif T hücre reseptörlerinin, yüzeyde birikimini uyarır
22	C1QTNF6	Bilinmiyor
22	ZC3H7B-TEF	Bilinmiyor
X	IL1RAPL1	Bilinmiyor
X	CCDC22-FOXP3- GAGE	FOXP3; T <sub>reg</sub> lenfositlerin gelişimini ve inhibitör fonksiyonlarını düzenler

Kr: kromozom, RERE: arginin-glutamik asit dipeptid tekrarları, PTPN22: Protein tirozin fosfataz, reseptör olmayan tip 22, FASLG: Fas ligand, PTPRC: Protein tirozin fosfataz, reseptör tip C, PPP4R3B: Protein fosfataz 4 düzenleyici alt birim 3B, BCL2L11: 11 benzeri BCL2, IFIH1: Helikaz C alanı 1 ile indüklenen interferon, CTLA4: Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4, UBE2E2: Ubiquitin-konjuge enzim E2 E2, FOXP1: Forkhead kutu proteini P1: CD: T-lenfosit aktivasyon antijeni (Farklılaşma kümesi), LPP: Lipoma tercih edilen partner (lipoma preferred partner), FBXO45: F-box proteini 45, NNROS: Reaktif oksijen ürünlerinin negatif regülatörü, PPP3CA: Protein fosfataz 3 katalitik alt birim alfa, IRF4: interferon düzenleyici faktör 4, SERPINB9: Serpin B9, HLA: İnsan lökosit antijeni, BACH2: BTB Alan ve CNC homoloğu 2, RNASET2: Ribonükleaz T2, FGFR1OP: Fibroblast büyüme faktör reseptörü 1 onkogen partneri, CCR6: Kemokin reseptörü 6, CPVL: Vitellogenik benzeri karboksipeptidaz, SLA: Src benzeri adaptör, NEK6: Mitozla ilişkili olmayan gen(NIMA) ilişkili kinaz 6, IL2RA: İnterlökin-2 reseptörü alfa alt birimi, ARID5B: AT bakımından zengin etkileşimli alan içeren protein 5B, ZMIZ1: çinko parmak MIZ alanı içeren protein 1, CASP7: Kaspaz7, PPP1R14B: Protein fosfataz 1 düzenleyici inhibitör 14B alt ünitesi, PLCB3: Fosfolipaz C Beta 3, BAD: BCL2 ilişkili hücre ölümü agonisti, GPR137: G protein-bağlantılı reseptör 137, KCNK4: Potasyum iki por alanı alt ailesi K üyesi 4, TEX40: Testis eksprese 40, ESRRA: Östrojen ilişkili reseptör alfa, TRMT112: tRNA metiltransferaz alt ünitesi 112, PRDX5: Peroksiredoksin-5, TYR: Tirozinaz, PMEL: Premelanozom protein, IKZF4: IKAROS ailesi çinko parmak 4, SH2B3: SH2 alanı içeren protein 2B Adaptör Proteini 3, TNFSF11: TNF süper ailesi üyesi 11, GZMB: Granzim B, OCA2: Okülökütanöz albinizm tip 2, HERC2: E3 ubiquitin protein ligaz 2 içeren HECT (E6-AP karboksil uç homoloğu) ve RLD (Kromozom kondensasyaon 1-proteini regülatörü) alanı, MC1R: melanokortin 1 reseptörü, KAT2A: Lisin asetiltransferaz 2A, HSPB9: Isı şok protein B ailesi üyesi 9, RAB5C: RAS ilişkili protein 5C, TICAM1: TIR alanı içeren adaptör molekülü 1, SCAF1: SR (serin / arginin üyeleri) -ilişkili CTD (C-terminal alanı) bağlantılı faktör 1, IRF3: İnterferon düzenleyici faktör 3, BCL2L12: 12

benzeri BCL2, RALY: Heterojen nükleer ribonükleoprotein, ASIP: Agouti sinyal proteinleri, PTPN1: Protein tirozin fosfataz, reseptör olmayan tip 1, UBASH3A: Ubiquitin ilişkili ve protein A içeren SH3 alanı, C1QTNF6: C1q ve tümör nekroz faktör 6 ilişkili gen, ZC3H7B: 7B içeren çinko parmak CCCH tipi, TEF: Tirotrofik embriyonik faktör, IL1RAPL1: İnterlökin 1 reseptör aksesuar protein benzeri 1, CCDC22: Çift kıvrımlı alan içeren protein 22, FOXP3: Forkhead kutu proteini P3, GAGE: Gantijeni 1, JAK: Janus kinaz, STAT: Sinyal iletimi ve transkripsiyon aktivatörleri.



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği olan, daima yakın desteğini gördüğüm sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hayriye SARICAOĞLU'na; bilgi ve tecrübelerinden her daim faydalandığım ve eğitimim boyunca her zaman destek olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan AYDOĞAN'a; mesleki eğitimimde büyük katkıları bulunan, tecrübelerini her zaman bizimle paylaşan ve ufkumuzu genişleten sayın hocam Prof. Dr Emel BÜLBÜL BAŐKAN'a; birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı emekçilerine; tezimin her aşamasında ilgilerini esirgemeyen Uludağ Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. őehime G. TEMEL'e, İmmünoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. H. Barbaros ORAL'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Güven ÖZKAYA'ya ve mesleki gelişimime katkıda bulunan tüm hastalarımın teşekkür ederim.

Büyük özveri ve emekler ile bugünlere gelmemi sağlayan annem, babam ve ağabeyime herşey için; hem eğitim sürecimde hemde yaşamımda altın dokunuşu olan eşim ve Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Serkan YAZICI'ya bana kattıkları, ilgisi ve hoşgörüsü için; hayatımın her anına anlam katan biricik yavrum Asya Ece'ye benimle olduğu için teşekkür ederim.

Bu araştırma için maddi destek sağlayan Türk Dermatoloji Derneği ve Ulusal Dermatkozmetoloji Derneği yönetim kurulu üyelerine teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

24.05.1989'da Çorlu'da doğdum. İlkokul öğrenimimi Hanife Şefik Celep İlkokulu'nda; Orta öğrenimimi Mükerrerem Ali Kayan İlköğretim Okulu'nda ve Lise öğrenimimi Edirne Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. 2007 yılında İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde eğitim görmeye hak kazandım. Temmuz 2013'de Tıp Fakültesi'nden mezun olarak kısa bir süre Muş 112 Komuta Kontrol Merkezinde çalıştım. Haziran 2014'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.