

Generalize Vitiligolu Hastalarda Beta-Karoten, Alfa-Tokoferol ve Askorbik Asit Düzeyleri

THE LEVELS OF BETA-CAROTENE, ALFA-TOCOPHEROL AND ASCORBIC ACID IN PATIENTS WITH GENERALIZED VITILIGO

Mehmet YILDIRIM*, Vahide BAYSAL**, A. Murat CEYHAN***

* Yrd.Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD,

** Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD,

*** Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, ISPARTA

Özet

Amaç: Vitiligo halen sebebi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Son yıllarda etyopatogenezinde serbest radikallerin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmada vitiligolu olgular ve sağlıklı kontrollerin plazmalarında non-enzimatik antioksidanlar olan beta karoten, alfa tokoferol ve askorbik asit düzeyleri Shimadzu marka high-performance liquid chromatography (HPLC) cihazı kullanılarak ölçüldü.

Yöntemler: Çalışmaya 15 jeneralize vitiligolu hasta ve 15 sağlıklı birey alındı. Olgulardan periferik venöz kan alınarak santrifüjle plazmaları ayrıldı ve -80°C ta çalışılana kadar saklandı. Beta karoten, alfa tokoferol ve askorbik asit düzeyleri Shimadzu marka high-performance liquid chromatography (HPLC) cihazı kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Hasta grubunun beta karoten, alfa tokoferol ve askorbik asit sonuçları ortalama±standart sapma olarak sırasıyla, 1.05 ± 0.44 , 1.02 ± 0.40 ve 47.57 ± 6.10 ; kontrol grubunun beta karoten, alfa tokoferol ve askorbik asit sonuçları ortalama±standart sapma olarak sırasıyla, 1.92 ± 0.61 , 3.58 ± 1.34 ve 51.36 ± 7.07 olarak bulundu.

Sonuçlar: Bulgularımız jeneralize vitiligolu olgularda nonenzimatik antioksidan sistemin yetersiz olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Vitiligo, Beta-karoten, Alfa-tokoferol, Askorbik asit, Serbest radikal

T Klin Dermatoloji 2004, 14:6-11

Summary

Objective: The etiology of vitiligo is still unknown. In recent studies, it has been suggested that free radicals may play a role in the pathogenesis of vitiligo. The role of free radicals in vitiligo was investigated by measuring the plasma levels of the non-enzymatic antioxidants such as beta-carotene, alfa-tocopherol and ascorbic acid in patients with vitiligo and healthy individuals.

Methods: Fifteen patients with generalized vitiligo and 15 healthy people were enrolled in this study. Peripheric venous blood samples were taken from all patients and healthy people, and stored at -80°C until using. Beta-carotene, alfa-tocopherol and ascorbic acid were measured by high-performance liquid chromatography.

Results: Beta-carotene, alfa-tocopherol and ascorbic acid levels in patients and healthy people were as mean±SD 1.05 ± 0.44 , 1.02 ± 0.40 , 47.57 ± 6.10 and 1.92 ± 0.61 , 3.58 ± 1.34 51.36 ± 7.07 , respectively.

Conclusions: Our results suggest that non-enzymatic antioxidants were insufficient in patients with generalized vitiligo.

Key Words: Vitiligo, Beta-carotene, Alfa-tocopherol, Ascorbic acid, Free radical

T Klin J Dermatol 2004, 14:6-11

Vitiligo toplumun %0,5-2'sini etkileyen edinsel depigmentasyon hastalığıdır (1,2). Klinik olarak depigmente, keskin sınırlı, değişik lokalizasyon ve çaplarda ve genellikle simetrik maküllerle karakterizedir. Olguların %25-30'unda aile öyküsü bulunur. Vitiligonun patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamış olmasına rağmen otoimmün teori, nöral teori ve self destrüksiyon teorisi olası etyolojik faktörler olarak öne

sürülmüştür (3,4). Bu teoriler dışında, tanımlanamamış bir melanosit growth faktör eksikliği, melanositlerde düz endoplazmik retikulumun yapı ve fonksiyonlarında bir defekt, melanositler üzerinde bulunduğu varsayılan melatonin reseptöründeki anormallikler ve epidermiste serbest radikal defansında bozukluk gibi varsayımlar öne sürülmüştür (5).

Reaktif oksijen ürünleri ve serbest radikaller, birçok fizyolojik ve patolojik süreç esnasında oluşabilir ve protein, karbonhidrat, DNA ve özellikle lipidlerde hasara yol açabilirler (6) Vücutta bulunan enzimatik (katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz) ve nonenzimatik antioksidanlar (vitamin A, E, C, ubiquinol, ferritin vb) bu radikallerin hasara yol açmasını önlerler (7).

Vitaminler vücutta enerji kaynağı veya yapıtaşı olmayan ancak değişik enzim sistemlerinde koenzim olarak görev yapan organik maddelerdir (8). Vitamin A'nın prekürsörü olan beta karoten, membran lipidlerini oksidatif hasardan koruyan önemli bir antioksidandır. Beta karotenin antioksidan yeteneği, esas olarak single oksijen, peroksil radikali, süperoksit gibi reaktif oksijen moleküllerini ve serbest radikalleri tutma kapasitesine bağlıdır (9). E vitamini tokoferol familyasının genel adıdır ve en güçlü E vitamini etkinliği gösteren türev alfa tokoferoldür. Alfa tokoferol, hücre ve organel membranlarındaki lipid peroksidasyonunu önleyen en güçlü antioksidan maddedir (10). Reaktif oksijen ürünleri membranı etkilemeye başladığında bir zincir reaksiyonu şeklinde bol miktarda peroksil radikalleri oluşur ve membranın yapısal bütünlüğü bozulmaya başlar. İşte tokoferoller bu peroksil radikallerini tutarak zincir reaksiyonunu sonlandırır (7). Vitamin C'nin redükte formu olan askorbik asit, serbest radikal tutucu olarak bünyesine bir elektron alır ve diğer serbest radikallerden daha stabil olan askorbat haline dönüşür (7,11)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, vitiligoda serbest radikallerin etyopatogeneizde etkili olabileceği vurgulanmıştır (12-15). Biz çalışmamızda vitiligolu olgular ve sağlıklı kontrollerin serumlarında non-enzimatik antioksidanlar olan beta karoten, alfa tokoferol ve askorbik asit düzeylerini ölçerek serbest radikallerin vitiligodaki rolünü araştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Hastalar

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran 15 geneneralize

vitiligolu hasta ve 15 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Hastalarda vitiligo dışında herhangi bir dermatolojik ve sistemik hastalık öyküsü yoktu. Hastaların hiçbirisi sistemik ya da topikal bir tedavi kullanmamaktaydı. Hasta ve kontrol grubu sigara içmeyen, vitamin ve antiinflamatuvar ilaç kullanmayan bireylerden oluşturuldu.

Hasta grubunun yaş ortalaması 29,06±11,24 (10-48) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 30,66±9,34 (12-45) yıl idi (p>0,05). Hasta grubunun ortalama hastalık süresi 7,60±4,96 (2-18) yıl idi.

Metod

Çalışmaya dahil edilen 15 vitiligolu hasta ve 15 sağlıklı kontrolden periferik venöz kan alınarak santrifüjle plazmaları ayrıldı ve -80 °C ta çalışılana kadar saklandı.

Beta karoten, alfa tokoferol ve askorbik asit düzeyleri Shimadzu marka high-performance liquid chromatography (HPLC) cihazı kullanılarak ölçüldü.

Beta karoten ölçümü

Kullanılan cihazlar:

Çalışma, Shimadzu HPLC cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Kolon olarak ters faz YMC-Pack ODS-AM (5µm, 250 mm, 4,6 mm ID) sıfır kolon kullanılmış, kolon fırınının sıcaklığı 40°C'de sabit tutulmuştur. Dedektör olarak Diode Array Dedektör kullanılmış dalga boyu karoten için 450nm'ye, alfa tokoferol için de 212 nm'ye ayarlanmıştır. Pompanın akış hızı 1 ml/dakika olarak belirlenmiş, mobil faz %73 metanol, %20 asetonitril, %7 THF (tetrahidrafuran) ve (%0,01 askorbik asit) içermektedir. Numunenin sisteme enjeksiyon hacmi 100µL'dir.

Numune hazırlık: 200 µL plazma'ya 70µL %0,01 askorbik asitli etanol ilave edilir. Üzerine 1 mL heptan konularak vortekslenir. Üst faz alınır ve tekrar 1mL heptanla vortekslenir. Yine üst faz alınarak heptanlı fazlar birleştirilir. Argon ya da azotla uçurulur. Kalıntı 20 µL THF ve 380 µL mobil fazla çözülüp HPLC'ye uygulanır.

Alfa tokoferol ölçümü

Kullanılan cihazlar:

Çalışma, Shimadzu HPLC cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Kolon olarak ters faz Luna C18 (5µm, 250 mm, 4,6 mm ID) sıfır kolon kullanılmış, kolon fırınının sıcaklığı 30°C'de sabit tutulmuştur. Dedektör olarak Diode Array Dedektör kullanılmış, dalga boyu 295 nm'ye ayarlanmıştır. Pompanın akış hızı 1,5 mL /dakika olarak belirlenmiş, mobil faz (%95 ACN, %5 THF asetronitril, içermektedir. Numuneden sisteme enjeksiyon hacmi 10µL'dir. Standartların stok çözeltileri 1000 ppm, olarak hazırlanmıştır.

Numune hazırlık: 100 µL plazma'ya 100µL metanol ilave edilir. Üzerine 1,2 mL (50:50) heptan:etilasetat konularak vortekslenir. Üst faz alınır ve tekrar 1,2 mL (50:50) heptan:etilasetatla vortekslenir. Yine üst faz alınarak heptanlı fazlar birleştirilir. Yine üst faz alınır ve 1,2 mL (50:50) heptan:etilasetatla vortekslenir. Son olarak üst faz alınarak heptanlı fazlar birleştirilir. Argon ya da azotla uçurulur. Kalıntı 400 µL mobil fazla çözülüp HPLC'ye uygulanır.

Askorbik asit ölçümü

Kullanılan cihazlar:

Çalışma, Shimadzu HPLC cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Kolon olarak ters faz SGE kolon (5µm, 250 mm, 4,6 mm ID) sıfır kolon kullanılmış, oda sıcaklığında çalışılmıştır. Dedektör olarak UV dedektör kullanılmış dalga boyu 254 nm'ye ayarlanmıştır. Pompanın akış hızı 0,8 mL /dakika olarak belirlenmiş, mobil faz pH'sı fosforik asitle 3'e ayarlanmış su içermektedir. Numuneden sisteme enjeksiyon hacmi 20µL'dir. Askorbik asitin standart stok çözeltisi 1000 ppm, olarak hazırlanmıştır.

Numune hazırlık: 100 µL serum numunesi üzerine 300 µL %2 lik metafosforik asit ilave edilip 3000rpm de 30 dakika santrifüj edilir. Üst faz HPLC'ye enjekte edilir.

İstatistiksel analiz t-testi kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar

Çalışmanın sonucunda, hasta grubunun beta karoten, alfa tokoferol ve askorbik asit sonuçları ortalama±standart sapma olarak sırasıyla, 1.05±0.44, 1.02±0.40 ve 47.57±6.10; kontrol grubunun beta karoten, alfa tokoferol ve askorbik asit sonuçları ortalama±standart sapma olarak sırasıyla, 1.92±0.61, 3.58±1.34 ve 51.36±7.07 olarak bulundu. Hasta grubunun beta karoten, alfa tokoferol düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunurken, askorbik asit düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1).

Tartışma

Vitiligo, melanositlerin kaybına bağlı olarak gelişen maküler depigmente alanlarla karakterize edinsel bir deri hastalığıdır.(4). Stres, toksik bileşiklerin birikimi, enfeksiyon, otoimmünite, mutasyonlar, melatonin reseptör disfonksiyonu, melanositlerde migrasyon veya proliferasyon bozukluğu gibi birçok sebep, melanositlerin azalması ya da kaybolması yolu ile vitiligoya yol açabilir (16). Ancak vitiligoda melanosit hasarına yol açan esas mekanizma halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitiligoda reaktif oksijen ürünlerinin arttığı ve buna karşılık antioksidan sistemin yetersiz kaldığı konusunda görüşler mevcuttur (12-15,17).

Hücreler metabolik süreçlerinin bir kısmında sürekli olarak reaktif oksijen ürünleri ve serbest radikal üretirler (18). Reaktif oksijen ürünleri fizyolojik konsantrasyonlarında normal hücre fonksiyonları için gereklidir ve intrasellüler sinyalizasyon mediyatörleri olarak bilinirler. Ancak aşırı miktarda üretildiğinde oksidatif stres meydana

Tablo 1. Her iki grubun ortalama sonuçları ve istatistiksel analizi

	Beta karoten (ppm)	Alfa tokoferol (ppm)	Askorbik asit (ppm)
Hastalar	1.05±0.44	1.02±0.40	47.57±6.10
Kontroller	1.92±0.61	3.58±1.34	51.36±7.07
P	<0,001	<0,001	>0,05

gelir ki bu durum başta lipid yapılar olmak üzere hücrelerin tüm yapıtaşlarına zarar verir. Reaktif oksijen ürünleri yüksek reaktivitelerinden dolayı potansiyel olarak toksik, mutajenik ve karsinojenik özellik gösterirler (19). Bu serbest radikaller enzimatik (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz) ve nonenzimatik (vitamin A, C, E, glutatyon, ubikinon) antioksidan sistem tarafından nötralize edilir (18). Eğer oksidatif stres uzarsa antioksidanların düzeyleri yetersiz hale gelir(12). Vitiligoda toksik radikal hipotezinde, alfa reseptörleri içeren deri ve mukoza arteriollerinin katekolamin deşarjı ile vazokonstrüksiyona uğraması sonucu epidermal dermal hipoksi geliştiği ve daha sonra reoksijenasyonla birlikte serbest radikallerin aşırı üretiminin gerçekleştiği üzerinde durulmaktadır. Serbest radikallerin aşırı üretiminin de antioksidan dengeyi değiştirdiği düşünülmektedir. Nitekim Morreno ve ark. bu hipotezi destekleyen bir çalışmalarında aktif vitiligolu olgularda idrar homovanilik asit ve vanilmandelik asit düzeylerini stabil vitiligolu ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak yüksek bulmuşlardır (20).

Beta karoten, vitamin A'nın ön maddesi olup oldukça güçlü bir antioksidan ve serbest radikal tutucu ajandır. Yağda çözünen beta karoten özellikle single oksijenin neden olabileceği peroksidatif hasara karşı membran lipidlerini koruyucu role sahiptir (8,9,21). Beta karotenin antioksidan özelliği ile ilgili olarak yapılan çalışmalar daha çok ultraviyole radyasyonunun yol açtığı oksidatif stresteki etkileri üzerinedir. Bilindiği gibi ultraviyole radyasyonuna maruziyette reaktif oksijen ürünleri ve diğer serbest radikaller oluşmaktadır ve yapılan birçok çalışmada beta karotenin serbest radikal tutucu özelliği ile fotoprotektif etkinliğinin olduğu vurgulanmıştır (21-24). Çalışmamızda jeneralize vitiligolu olgularda serum beta karoten düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Literatür gözden geçirildiğinde vitiligoda beta karoten düzeylerinin çalışıldığı bir makaleye rastlayamadık.

Tokoferoller α , β , γ ve δ olmak üzere 4 formda bulunurlar. Besinler içinde en fazla bulunan ve

en güçlü E vitamini etkinliği gösteren tür α tokoferoldür. Tokoferollerin esas antioksidan fonksiyonları lipid peroksidasyonunu önlemektir. Serbest radikaller membran lipidlerini hasara uğratmaya başladığında bir zincir reaksiyonu şeklinde radikaller oluşmaya devam eder. İşte tokoferoller bu hasarı başlatan ve devam ettiren peroksil radikalini tutarak zincir reaksiyonunu önler (7,10,21). Tokoferollerin fotoprotektif özelliklerinin de olduğu ve bunu antioksidan etkileriyle sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (22,25). Vitiligoda E vitamini düzeylerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Boisseau-Garsaud ve ark.(26), 11 siyah ırka mensup aktif vitiligolu ve sağlıklı kontrollerde tokoferol düzeylerini araştırmışlar ve iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulamamışlardır. Picardo ve ark. (27) aktif vitiligolu ve sağlıklı kontrollerde α -tokoferol düzeylerini araştırmış iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Passi ve ark. (12), aktif vitiligolu ve sağlıklı kontrol grubunda E vitamini düzeylerini araştırmışlar ve vitiligolu olgularda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda jeneralize vitiligolu olgularda α -tokoferol düzeylerini kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulduk ($p<0,001$). Koshevenko yaptığı bir tedavi çalışmasında vitiligolu 56 olguya fotokemoterapi ile birlikte α -tokoferol uygulamış ve kombine tedavide repigmentasyon süresinin yarıya indiği bildirmiştir (28).

Askorbik asit suda çözünen düşük molekül ağırlıklı bir alfa ketolaktondur. Askorbik asit bir elektron kaybederek diğer serbest radikallerden daha stabil olan askorbat haline dönüşür (7). Askorbatın antioksidan etkinliği konsantrasyona bağlıdır (21). Deride bulunan askorbik asit lokal antioksidan etki gösterir ve ultraviyole radyasyona maruz kalındığında tükenir (8). Askorbik asit ile ilgili çalışmalar daha çok ultraviyole radyasyon ve fotoyaşlanma üzerine yoğunlaşmıştır. Hem ultraviyole radyasyon maruziyeti hem de fotoyaşlanmada derideki askorbik asit düzeyleri düşmektedir. Bu da her iki durumun oksidatif stresle ilgili olduğuna bağlanmaktadır (23,29,30). Özdemir ve ark. (31) vitiligolu olgularda yaptıkları bir çalışmada serum askorbik asit düzeylerini araş-

tırmışlar ve hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Ratnam ve ark. (32) ise, vitiligolu hasta ve kontroller üzerinde yaptıkları çalışmada plazma ve idrar askorbik asit düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını ancak vitiliginöz derideki askorbik asit düzeylerinin düşük olduğunu belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda jeneralize vitiligolu olgularda askorbik asit düzeylerini kontrol grubuna oranla düşük bulduk ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Sonuç olarak, çalışmamız vitiligolu olgularda nonenzimatik antioksidan sistemin yetersiz olduğunu göstermektedir. Vitiligolu olgularda klasik tedaviye ilaveten antioksidan ajanların kullanılması faydalı olabilir. Bu sonuçların daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- Odom RB, James WD, Berger TG. Disturbances of Pigmentation. Andrews' Diseases of the Skin. Ninth ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000: 1057-72.
- Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Hypomelanosis and hypermelanosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Dermatology In General Medicine, 5th ed. Newyork: Mc Graw Hill, 1999: 945-1017.
- Baransü O. Pigmentasyon Bozuklukları. In:Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O, eds. Dermatoloji, 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994:555-60
- Kang S, Sober AJ. Disturbances of melanin pigmentation. In: Moschella SL, Hurley HJ, eds. Dermatology, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992:1442-74.
- Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo: where do we stand? Pigment Cell Res 1993;6:61-72.
- Knight JA: Diseases related to oxygen-derived free radicals, Ann Clin Lab, 1995;25: 111-21.
- Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. J Am Acad Dermatol 2003;48:1-19.
- Bilen N. Deri hastalıklarında bazı vitamin, iz element ve esansiyel yağ asitlerinin rolü. T Klin Dermatol 1998;8:116-20.
- Khopde SM, Priyadarsani KI, Mukherjee PB, Satav JG, Bhattacharya RK. Does beta-carotene protect membrane lipids from nitrogen dioxide? Free Radic Biol Med 1998;25(1):66-71.
- Gündüz K. Dermatolojide E vitamini. Türkderm 1997;31:151-4.
- Jacob RA, Sotoudeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. Nutr Clin Care. 2002; 5(2): 66-74.
- Passi S, Grandinetti M, Maggio F, Stancato A, De Luca C. Epidermal oxidative stress in vitiligo. Pigment Cell Res 1998;11:81-5.
- Beazley WD, Gaze D, Panske A, Panzig E, Schallreuter KU. Serum selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in vitiligo. Br J Dermatol 1999;141:301-3.
- Maresca V, Roccella M, Roccella F, Camera E, del Porto G, Passi S, Grammatico P, Picardo M. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. J Invest Dermatol 1997;109:310-3.
- Yıldırım M, Baysal V, Inaloz HS, Kesici D, Delibas N. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo. J Dermatol 2003;30(2): 104-8.
- Taieb A. Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. Pigment Cell Res 2000;13(suppl.8):41-7.
- Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. J Invest Dermatol 1991;97:1081-5.
- Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. Toxicology 2003;189(1-2): 41-54.
- Nordberg J, Arner ESJ. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radic Biol Med 2001;31(11): 1287-312.
- Morrone AM, Picardo C, De Luca O, Terminali S, Ippolito F. Catecholamines and vitiligo. Pigment Cell Res 1992;5:65-9.
- Fuchs J. Potentials and limitations of the natural antioxidants RRR-alpha-tocopherol, L-ascorbic acid and beta-carotene in cutaneous photoprotection. Free Radic Biol Med 1998;25(7): 848-73.
- Anstey AV. Systemic photoprotection with alpha-tocopherol(vitamin E) and beta-carotene. Clin Exp Dermatol 2002; 27(3):170-6.
- Podda M, Grundmann-Kollmann M. Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing. Clin Exp Dermatol 2001; 26(7): 578-82.
- Offord EA, Gautier JC, Avanti O, Scaletta C, Runge F, Kramer K, Applegate LA. Photoprotective potential of lycopene, beta-carotene, vitamin E, vitamin C and carnosis acid in UVA-irradiated human skin fibroblasts. Free Radic Biol Med 2002; 32(12): 1293-303.
- Podhaisky HP, Wohlrab W. Is the photoprotective effect of vitamin E based on its antioxidative capacity? J Dermatol Sci 2002;28:84-6.
- Boisseau-Garsaud AM, Garsaud P, Lejoly-Boisseau H, Robert M, Quist D, Arveiler B. Increase in total blood antioxidant status and selenium levels in black patients with active vitiligo. Int J Dermatol. 2002;41(10):640-2.
- Picardo M, Passi S, Morrone A, Grandinetti M, Di Carlo A, Ippolito F. Antioxidant status in the blood of patients with active vitiligo. Pigment Cell Res. 1994; 7(2):110-5.
- Koshevenko I. Alpha-tocopherol in the combined treatment of vitiligo. Vestn Dermatol Venerol. 1989;(10):70-2.(abstract)

29. Rhee G, Shin MH, Seo JY, Choi WW, Cho KH, Kim KH, Park KC, Eun HC, Chung JH. Aging- and photoaging-dependent changes of enzymic and nonenzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2001;117(5):1212-7.
30. Yamamoto Y. Role of active oxygen species and antioxidants in photoageing. *J Dermatol Sci* 2001; 27(suppl.1): 1-4.
31. Özdemir Ş, Keleş S, Aktaş A. Vitiligolu hastalarda serum askorbik asit düzeylerinin araştırılması. *Lepra Mecm* 1999:21-7.
32. Ratnam AV, Sastry PB, Satyanarayana BV. Ascorbic acid and melanogenesis. *Br J Dermatol* 1977;97(2):201-4.(abstract)

Geliş Tarihi: 22.07.2003

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet YILDIRIM
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ISPARTA
yildirim@med.sdu.edu.tr