

**T.C.**  
**GENELKURMAY BAŐKANLIĐI**  
**GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ**  
**HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR SERVİS ŐEFLİĐİ**

**VİTİLİGO HASTALARINDA ERİTROSİT İÇİ ÇİNKO DÜZEYLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Mustafa BAYRAM**

**Tbp. Kd. Ütđm.**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL**

**2015**

**T.C.**  
**GENELKURMAY BAŐKANLIĐI**  
**GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ**  
**HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR SERVİS ŐEFLİĐİ**

**VİTİLİGO HASTALARINDA E RİTROSİT İÇİ ÇİNKO DÜZEYLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Mustafa BAYRAM**

**Tbp. Kd. Ütđm.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Dermatoloji Servisi'nin

Tıpta Uzmanlık Eğitimi İçin Öngördüğü

**TIPTA UZMANLIK TEZİ** Olarak HazırlanmıŐtır.

**TEZ DANIŞMANI**

**Ercan KARABACAK**

**Doç. Dz. Tbp. Yb.**

**İSTANBUL**

**2015**

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına;

“Vitiligo hastalarında eritrosit içi çinko düzeylerinin değerlendirilmesi ” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Dermatoloji Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Doç. Dz. Tbp. Yb. Ercan KARABACAK

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Bilal DOĞAN ( )

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Sami ÖZTÜRK ( )

Üye : Doç. Dz. Tbp. Yb. Ercan KARABACAK ( )

Üye : Prof. Dr.Oktay Taşkapan ( )

Üye : Doç.Dr. Şirin Pekcan YAŞAR ( )

**ONAY:**

Tbp. Kd. Ütğm. Mustafa BAYRAM’ın 29 Haziran 2015 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Dekan

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman manevi desteklerini esirgemeyen ve kendilerini örnek aldığım sayın hocam **Prof. Tbp. Kd. Alb. Bilal DOĞAN** ve tez danışmanım **Doç. Dz.Tbp. Yb. Ercan KARABACAK'a**,

Eğitimim süresince sevgi ve dostluklarını benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım **Tbp. Kd. Ütgm. Engin KARAMAN**, **Tbp.Kd. Ütgm. Erşan ÖN** ve **Tbp.Ütgm. Maiwand HAMİDİ'ye**,

Uyum içerisinde çalıştığım hemşirelerimiz ve klinik personeline,

Başta **Tbp.Bnb.Tuğba MÜFTÜOĞLU** olmak üzere, çalışma süresince, büyük bir özveri ile yardımlarını esirgemeyen bütün Biyokimya Servis personeline ,

İstatistiksel analizlerdeki katkılarından dolayı istatistik uzmanı **Özlem KÖKSAL'a**

Eğitim sürecimde engin bilgi, görgü ve tecrübeleri ile bana önderlik ederek ufkumu genişleten, her konuda desteklerini sürekli yanımda hissettiğim **Uzman Doktor Evren GÖKEŞME'ye**

Her türlü sıkıntıda her zaman yanımda olan, sevgi ve fedakarlığını esirgemeyen sevgili eşim **Hale** ve oğlum **Ramazan Anıl'a**, bu zorlu yolda yanımda olan kardeşlerime ve tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkür eder şükranlarımı sunarım.

Mustafa BAYRAM

Tbp. Kd. Ütgm.

## ÖZET

Vitiligo melanosit yıkımı ile seyreden ve deride renk kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Görülme sıklığı üzerine yapılan bazı çalışmalara göre ülkeler arasında fark olsa da; ırk, cinsiyet, mezhep vb. görülme sıklığı farklılık içermez. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber çeşitli hipotezler üzerinde durulmaktadır.

Çalışmadaki amacımız vitiligo tanısı alan hastalarda serum çinko düzeyleri ve eritrosit içi çinko değerlerinin hastalığın aktivasyonu ile ilişkisini saptamak ve bu ilişkinin gösterilmesi ile vitiligoya eşlik edebilen sistemik hastalıkların ve bazı deri hastalıklarının erken tanı ve tedavilerinin yapılmasını sağlamaktır.

Çalışma kapsamına Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Dermatoloji Servisinde vitiligo tanısı alan 52 hasta alındı. Hastaların hepsi prospektif olarak incelendi. Değerlendirmeye alınan her hastanın ayrıntılı anamnezi alınarak dikkatli bir fizik muayene yapıldı. Lezyonların Wood ışığı incelemesi ile vitiligo tanısı kesinleştirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, vitiligo lezyonlarının klinik tipleri, hastalık başlangıç yaşı, hastalığın süresi, ailede vitiligo öyküsü, hastalık başlamadan önceki stres varlığı, Köbner fenomeni pozitifliği yönünden ayrıntılı bir şekilde sorgulandı. Tüm hastalara onam formu imzalatıldı.

Çalışmamızda vitiligo hastalarında ve kontrol grubu hastaları arasındaki eritrosit içi çinko düzeyleri birbirine yakın bulundu. Eritrosit içi çinko değerinin Mg/dl olarak hesaplandığı değerler kontrol grubu için  $581,24 \pm 95,48$  [280-924] (standart sapma:95.48) vitiligo grubunda  $602,12 \pm 107,89$  [400-872] (standart sapma:107.89) aralığında dağılmaktadır. Vitiligo grubundaki %0.7 artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Serum çinko düzeyleri vitiligo hastalarında %4 lük artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p:0.15)

**Anahtar kelimeler: Vitiligo, Eritrosit içi çinko**

## **ABSTRACT**

Although etiopathogenesis of vitiligo, which progresses with melanocyte destruction, is not exactly known, it is usually based on the different hypothesis. There is no difference on sex, nation, in prevalence. The strongest evidence for the hypothesis origin of vitiligo is its association with some systemic disease.

Our aim was to determine the relationship between the activation of the disease, serum zinc levels and erythrocyte zinc levels in patients diagnosed with vitiligo. This by showing the relationship of vitiligo associated systemic disease and can be made to ensure early diagnosis and treatment of skin diseases

We admitted 52 patients with vitiligo who applied GATA Haydarpaşa Training Hospital Dermatology Service. All of the patients were studied prospectively. We took a detailed history of each patient and a careful physical examination was evaluated. The diagnosis of vitiligo with Wood's light examination of the lesions was confirmed. Age, sex, clinical types of vitiligo lesions, age at onset, duration of disease, vitiligo family history, previous stress the presence of the onset of illness, a detailed manner were questioned for Köbn phenomenon positivity. We took the permission signature from all patients.

In our study, intra-erythrocyte zinc levels between vitiligo patients and control group patients were found close to each other. Erythrocyte zinc levels of Mg / dL in the control group value is calculated as  $581.24 \pm 95.48$  [280-924] (standard deviation: 95.48) in vitiligo group  $602.12 \pm 107.89$  [400-872] (standard deviation: 107.89 ) is distributed in the range of. 0.7% increase in the vitiligo group was not statistically significant. Although the serum zinc levels 4% increase in vitiligo patients was not statistically significant. ( $p = 0.15$ ) There is a need for more detailed studies and erythrocyte zinc levels in order to establish a connection between vitiligo.

**Key Words: Vitiligo, erythrocyte zinc levels**

## İÇİNDEKİLER

ONAY:.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xiv
TABLolar DİZİNİ.....	xvi
GİRİŞ .....	1
2 . GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Vitiligo .....	2
2.1.1. Melanin Pigmenti .....	2
2.1.1.1 Melanin Metabolizması .....	2
2.1.1.2 Melanin sentezi .....	3
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Vitiligonun Genetiği.....	5
2.2. ETYOPATOGENEZ.....	6
2.2.1. Ototoksik ve Biyokimyasal Hipotezi.....	6
2.2.2. Nöral Hipotez .....	7
2.2.3. Otoimmün Hipotez .....	8
2.2.4 Diğer Hipotezler .....	12
2.2.4.1.....	Apoptozis
.....	12
2.2.4.2 Melanosit büyüme faktörü eksikliği.....	13

2.2.4.3 Epidermal mikroçevrenin rolü.....	13
2.2.4.4 Melatonin reseptör aktivasyonu.....	13
2.2.4.5 Defektif adhezyon teorisi.....	14
2.2.4.6 Viral mekanizmalar: .....	14
2.2.4.7 Yeni entegre teori.....	14
2.3. KLİNİK BULGULAR .....	15
2.3.1 Vitiligonun Klinik Sınıflandırılması .....	20
2.3.1.1 Generalize vitiligo.....	20
2.3.1.2 Lokalize vitiligo .....	22
2.3.1.3 Üniversal vitiligo.....	23
2.3.1.4 Segmental vitiligo.....	23
2.3.1.5 Nonsegmental vitiligo.....	24
2.3.2. Klinik varyantlar .....	24
2.3.2.1 Vitiligo punktata: .....	24
2.3.2.2 İnflamatuar vitiligo: .....	25
2.3.3.3 Triokrom vitiligo: .....	26
2.3.3.4 Kuadrikrom vitiligo: .....	26
2.3.4.5 Pentakrom vitiligo: .....	26
2.4. Eşlik edebilen kutanöz anormallikler .....	27
2.5. Oküler anormallikler .....	28
2.6. İşitme anormallikleri .....	29
2.7 TANI.....	29
2.7.1 Histopatoloji .....	29
2.7.2 Ayırıcı Tanı .....	30
2.8. TEDAVİ .....	32
2.8.1. Genel/Adjuvan Tedavi .....	35

2.8.1.1. Nutrisyonel tedavi.....	35
2.8.1.1.1. Çinko .....	35
2.8.1.1.2. Bakırın Rolü.....	38
2.8.1.1.3. Vitamin B12 ve folik asitin rolü.....	38
2.8.1.1.4. Diğer vitaminler ve eser elementler .....	39
2.8.2. Vitiligo tedavisinde sıklıkla kullanılan immünomodülatör immünosupresifler .....	39
2.8.2.1. Topikal/intralezyonel kortikosteroidler.....	39
2.8.2.2. Sistemik Kortikosteroidler.....	40
2.8.2.3. Levamizol.....	41
2.8.2.4 Metharman F .....	41
2.8.2.5. Siklofosfamid ve siklosporin.....	42
2.8.3. Foto (kemo) terapi .....	42
2.8.3.1. Topikal PUVA tedavisi.....	42
2.8.3.2. Sistemik PUVA tedavisi.....	43
2.8.3.3. PUVASOL Tedavisi .....	44
2.8.3.4. PUVA Banyo Terapi .....	45
2.8.3.5. Minoksidil PUVA.....	45
2.8.3.6. Khellin ve UVA (KUVA) .....	45
2.8.3.7. Fenilalanin ve UVA (PAUVA) .....	46
2.8.3.8. Dar band UVB Fototerapi.....	46
2.8.4. Psödokatalaz .....	47
2.8.5. Excimer Lazer.....	47
2.8.6. Helium-Neon Lazer.....	48
2.8.7. Diğer Topikal ve Oral Tedaviler: .....	48
2.8.7.1. Kalsipotriol.....	48

2.8.7.2. Takrolimus ve pimecrolimus .....	48
2.8.7.3. Topikal Prostaglandin Analogu.....	49
2.8.7.4. 5-Florourasil.....	49
2.8.7.5. Nitrojen Mustard.....	50
2.8.8. Cerrahi Tedavi.....	50
2.8.8.1. Epidermal emme greftleri .....	51
2.8.8.2. İnce Thiersch greftleri:.....	52
2.8.8.3. İn vitro kültür greftleri:.....	52
2.8.8.4. Mini Greftleme .....	53
2.8.8.5. Kültürü Edilmemiş Melanosit/Keratinosit Greftlemesi.....	54
2.8.8.6. Saç Follikülü Greftlemesi.....	54
2.8.8.7. Mikropigmentasyon tatuaj .....	54
2.8.9. Depigmentasyon Tedavisi .....	54
2.8.10. Kozmetik Çözümler.....	55
2.8.11. Psikoterapi, Psikiyatrik Tedavi, Yardımcı Tedaviler .....	55
2.12. SEYİR VE PROGNOZ .....	55
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	58
3.1 Eritrosit İçi Çinko Ölçümü .....	59
BULGULAR.....	60
İstatistiksel Analiz.....	67
TARTIŞMA.....	68
SONUÇLAR .....	75
KAYNAKLAR .....	78

## **KISALTMALAR VE SİMGELER**

5-FU: 5-florourasil

5-MOP: 5 methoksipsoralen

6BH4: (6R) – L – erythro - 5,6,7,8 – tetrahydro

8-MOP: 8-methoksipsoralen

AA: Alopesi areata

ACTH:Adrenokortikotropik hormon

ANA: Antinükleer antikor

Anti-RNP : Anti-ribonükleoprotein

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz

APA:Anti-pariyetal hücre antikor

APECED: Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal displazi

Bfgf: Temel fibroblast büyütücü faktör

BH4:Tetrahidrobiopterin

C3 ve C4:Kompleman 3 ve Kompleman 4

Ca:Kalsiyum

CAT: katalaz

CLA: Kutanöz lenfositle ilişkili reseptör antijeni

CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid

COMT :Katekolamin-O-metil transferaz

DM: Diabetes mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

GATA: Gülhane Askeri Tıp Akademisi

GM-CSF: Koloni stimüle edici faktör H

2O<sub>2</sub>: Hidrojen peroksit

HLA: Human lökosit antijenleri

Hb: Hemoglobin

HTC: Hematokrit

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: hidrojen peroksit

ICAM-1: İntrasellüler adezyon molekülü

IL-1: İnterlökin -1 IL-2R: İnterlökin reseptör 2

KUVA: Khellin ve UVA

MAO: monoamin oksidaz

MBEH: Monobenzileter hidrokinon

MCHR-1: Melanin konsantre hormon reseptörü

Melan A: Melanosit spesifik protein

MG: Myastenia gravis

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

NBUVB: Dar band

NGF: sinir büyüme faktör

UVB OPS: Otoimmün poliglandüler sendrom

PA: Pernisyöz anemi

PABA: Paraamino benzoik asit

PAUVA: Fenilalanin ve UVA

PGE2: Prostaglandin E2

PTH:Parathormon

PUVA: Psoralen ve ultraviyole A

PUVASOL:Solar UVA ile psoralen

Scl-70: Anti-topoizomeraz-1

SLE: Sistemik lupus eritematozus

ST3: Serbest triiyodotironin

ST4: Serbest tiroksin

TGF: Transforming growth faktör

TNF: Tümör nekrozis faktör

TRP-1: Tirozinaz ilişkili protein

USG:Ultrasonografi

UV: Ultraviyole

UVR:ultraviyole radyasyonu

UVB: Ultraviyole

VCAM-1: Vasküler adezyon molekülü-1

Vit B12: Vitamin siyanokobalamin

ZAG: Çinko  $\alpha$ -2 Glikoprotein

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1 Otoimmünite antijen hücre ilişkisi (172).....	11
Şekil 2a,2b Vitiligo: Depigmente maküller .....	15
Şekil 3. Vitiliginöz alan üzerindeki beyaz kıllar.....	16
Şekil 4. Ekstremitelerin ekstensör yüzeylerine simetrik yerleşimli maküller.....	17
Şekil 5a. Vitiligoda Köbner fenomeni.....	18
Şekil 5b. Vitiligoda Köbner fenomeni (wood ışığında görüntü).....	18
Şekil 6 Vitiligo; periungual ve perioral yerleşimli depigmente maküller.....	19
Şekil 7. Vitiligolu hastada poliosis.....	20
Şekil 8. Generalize vitiligoda depigmentasyon .....	21
Şekil 9 Vitiligo klinik sınıflama .....	22
Şekil 10 Segmental vitiligo yüz tutulum tipleri .....	23
Şekil 11 Nonsegmental lokalize vitiligo .....	24
Şekil 12 : Guttat perifolliküler vitiligo .....	25
Şekil 13: inflamatuvar vitiligo.....	26
Şekil 14 Serum çinko seviyelerinin vitiligo hastaları ve kontrol grubu hastalarında karşılaştırılması .....	61
Şekil 15 Hematokrit (HTC) seviyelerinin vitiligo hastaları ve kontrol grubu hastalarında karşılaştırılması .....	62
Şekil 16 Hemogloblin (hb) seviyelerinin vitiligo hastaları ve	

kontrol grubu hastalarında karşılaştırılması ..... 63

Şekil 17 Eritrosit içi çinko değerinin Mg/dl seviyelerinin vitiligo

hastaları ve kontrol grubu hastalarında karşılaştırılması ..... 544

Şekil 18 Eritrosit içi çinko değerinin Mg/HB seviyelerinin vitiligo

hastaları ve kontrol grubu hastalarında karşılaştırılması .....66



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
Tablo 1 Vitiligo Etyopatogenezi .....	12
Tablo 2 Vitiligoda tedavi protokolleri .....	34
Tablo 3 İstatiksel Veri Değerleri .....	67



## GİRİŞ

Vitiligo, deriye renk veren melanin pigmenti ve melanositlerin fonksiyon kaybı sonucu deride renk açılması ile karakterize bir pigmentasyon bozukluğudur (1). Vitiligo cinsiyet, ırk, mezhep, yaş ve bölge farkı gözetmeksizin her yerde görülebilmektedir. Değişik büyüklükte ve lokalizasyonda, depigmente, keskin sınırlı ve genellikle simetrik maküllerle seyretmektedir (1,2). Hastalık kişinin fiziksel kapasitesinde azalmaya yol açmazken, kişinin fiziksel görünümünde bozukluğa neden olduğundan hastaların sosyal ilişkilerinde bozulmalara ve özgüvenlerinin gelişiminde yetersizliklere neden olabilmektedir.

Vitiligoda melanositler henüz kesin olarak bilinmeyen bazı mekanizmalar ile işlevlerini yitirip yıkıma uğramaktadır. Bu nedenle tipik bir vitiligo makülünde yapılan histopatolojik incelemelerde melanositler saptanamaz. Melanositlerin yıkımına neden olan hücresel ve moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte etiyopatogenezi açıklamaya yönelik değişik hipotezler öne sürülmüştür. Henüz tam olarak ortaya çıkarılmamış olmasına rağmen günümüzde bu konuda otositoloksik, otoimmün, nöral ve biyokimyasal kökenli hipotezler başta olmak üzere çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır.

Otoimmün hastalıklar ile vitiligonun birlikte görülmesi, vitiligolu deride inflamatuvar değişikliklerin varlığı ve vitiligolu hastaların serumlarında çeşitli organlara özgü otoantikörlerin saptanması, vitiligolu hastaların serumlarında bazı vitamin ve minerallerin azlığı veya çokluğu, bazı sendromlarla birliktelik göstermesi vitiligo etiyopatogenezinde immünolojik, biyokimyasal, otositoloksik, nöral bir temel olduğunu düşündürmüştür.

Bu çalışmada ayrıntılı anamnez, dermatolojik muayene ve Wood ışığı muayenesi sonucu vitiligo tanısı kesinleştirilen 52 hastanın klinik tipleri, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, cinsiyetleri, hastalık öncesi stres varlığı, aile öyküsü, Köbner fenomeni pozitifliğinin değerlendirilmesinin yanısıra vitiligoya eşlik edebilen sistemik otoimmün, metabolik ve deri

hastalıklarının sıklığının saptanarak vitiligoda etiyopatogenezdeki rolünü gösterebilmek amacı ile hastaların serum ve eritrosit içi çinko düzeyleri incelendi. Bunun yanısıra 52 vitiligo olmayan hasta ile eritrosit içi çinko değerleri karşılaştırılarak etiyopatogenezde eritrosit içi çinko düzeylerinin rol oynayıp oynamadığı değerlendirilmiştir.

## **2 . GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Vitiligo**

Vitiligo herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, değişik büyüklükte ve sayıda, iyi sınırlı, süt beyazı renkte yamalar şeklinde görülen, melanosit yıkımı ile karakterize kazanılmış bir deri hastalığıdır. (1-3) Nadiren de olsa konjenital olabilir.

Hastalığın günlük yaşamı olumsuz etkileyecek fiziksel açıdan asemptomatik olmasına, mortalite ve fiziksel morbiditeye etkisi olmamasına rağmen görülen alanlardaki depigmentasyon ciddi kozmetik bozukluğa yol açmakta ve kişilerde psikolojik bir bozukluğun kaynağı olabilmektedir.

#### **2.1.1. Melanin Pigmenti**

Melanin pigmenti, kişiye deri rengini veren pigmentlerdir. Deri rengindeki irksal ve etnik farklılıklar; melanozomların sayısı, büyüklüğü, şekli, dağılımı ve yıkımı ile ilişkilidir (1-10).

##### **2.1.1.1 Melanin Metabolizması**

Melanin, bir dizi enzim aracılığıyla, tirozinin oksitlenmesinden ortaya çıkan, kahverengi, siyah, büyük bir renk molekülüdür (4). Melaninler melanositlerde sentezlenir. Sentezlendikten sonra hücre içi taşıma sistemleri ile melanositler içerisinde taşınır. Taşıma işlemi sonrasında hücrenin merkezinde toplanmasına veya hücre içinde dağılmasına göre fenotip sel anlamda değişime neden olabilmektedir (5). Perifere yoğunlaşırsa daha koyu renk, merkezde yoğunlaşırsa daha açık ten gözlenir. Albinizm hastalarında alınan histopatolojik incelemeler göstermiştir ki; bu kişilerde melanin

pigmenti bulunmaz (5). Melanin spiral şekilde kıvrılmış proteinlerle bağlanarak 'melano proteinler'i yapar. Melanin taşıyan hücreler 'melanofor' ya da 'melanosit' olarak adlandırılır (4).

Melanositler epidermiste bazal tabaka üzerinde yerleşmişlerdir. Bazal tabakada %10-40 arasında değişen oranlarda bulunabilir. Melanosit yoğunluğu vücut bölgelerine göre değişim göstermekle birlikte cinsiyet, ırk ve coğrafi bölgenin etkisi yoktur(6). Renk değişikliğine yol açan sebep melanosit sayısından ziyade içeriklerinin ve yoğunluklarının değişken olmasıdır. Vücutta en fazla yüzde seboreik alanda ve genital bölgede bulunurlar.

#### **2.1.1.2 Melanin sentezi**

Melanositlerin görevi melanozom denilen hücre içi organellerde melanin sentezidir. Bu senteze melanogenez denir (9).

Deri rengi, melanosit sayısından ziyade melanozomlar içindeki melanin yoğunluğuna ve kimyasal bileşimine bağlıdır. Melanosit sayısı genellikle kişiler arasında değişiklik göstermezler. Melanin insan cildinde kahverengi-siyah ömelanin ve sarı-kızıl feomelanin olmak üzere 2 temel formda bulunur (10).

Her iki melanin tipi de deri ve tırnak harici deri eklerinde bulunmaktadır. Bu iki melanin çeşiti sentez aşamasında benzer olsada biyokimyasal yapı ve melanozomlar içindeki yapısal görünüm açısından farklılık içermektedir. Ömelanozomlar oval yapıda yüksek molekül ağırlıklı ömelanin içerirler ve çözünebilirlikleri azdır. Feomelanozomlar ise daha yuvarlak ve düşük molekül ağırlıklı çözünebilir sisteinden zengin feomelanin içerirler (8).

Deri rengindeki irksal ve coğrafik değişiklikler işte bu feomelanin ve ömelanin dağılım farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Daha esmer siyahi renklerde ömelanozom ve ömelanin yoğunluğu fazlayken tam tersi sarı ırk ve deri rengi kızıl olanlarda feomelanin daha fazladır.

Melanosit sayısı 30 yaşından sonra her 10 yılda yaklaşık %10-20 arasında azalır. Yaş artmasıyla birlikte gözlenen hipopigmentasyon hastalıklarında bu azalmanın etkisi olduğu düşünülmektedir. Bunun yanısıra epidermal melanositlerde bu azalmaya karşılık aktivite artışı olur (7). Melanositlerin tümü aktif değildir. Güneş gören yerlerde diğer yerlere göre 2 kat daha fazla aktif melanosit bulunur (8). Melazma postinflamatuvar hiperpigmentasyon gibi durumlarda da bu artan aktivite suçlanmaktadır.

### **2.1.2. Tarihçe**

Vitiligo, patogenezi ve genetiği hakkında az şey bilinen bir hastalık olsa da, hastalığın tarih öncesi dönemlerde de görüldüğüne dair kaynaklar mevcuttur. Antik çağlardan Ebers Papirüslerinde bu hastalığın izlerine ve tanımlanmalarına rastlanmıştır. Tarih boyunca Shwetakustha, Suitra, Kilas, Baras gibi çeşitli isimlerle anılmıştır. Latince'de leke ya da hata anlamına gelen vitium ve vitelius kelimelerinden geldiği düşünülmektedir.(13)

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Araştırmalar vitiligoda yaş, cinsiyet ve ırk ayrımı saptanmadığını göstereceği çeşitli toplumlarda insidansında değişkenlik göstermişlerdir. Vitiligo insidansının %0.14-8.8 oranlarında olduğuna dair çalışmalar mevcut olsa da son dönemlerde yapılan çalışmalarda olası insidansı %0.5-2 arasında olarak değerlendirilmiştir (1,3,7). Ülkemizde de % 0,14-8,8 gibi geniş bir aralık gösterdiği ortaya kinsa da; ortalama insidansın % 0,5-2 olduğu kabul edilmektedir (14,15).

Vitiligo herhangi bir yaşta gelişebilir. Hastalığın başlangıcı doğumla başlayıp hayatın sona erdiği herhangi bir dönemde olabilir. Konjenital vitiligo çok nadirdir. Vakaların %50'si 10 ile 30 yaşlar arasındadır (10). Çocuklardaki vitiligo olgularının özelliklerini ortaya koyan epidemiyolojik çalışmalar, son 15-20 yıl içerisinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda çocuklardaki vitiligonun erişkin vitiligosundan görülme sıklığı, başlangıç şekli ve cinsiyet baskınlığı açısından farklı özellikler taşıdığı ortaya konmuştur (16,17,18).

#### 2.1.4. Vitiligonun Genetiği

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabalar içerisinde vitiligo görülme sıklığı %11.5 olarak bulunmuştur (21). Başka toplumlarda yapılan bazı çalışmalarda hastaların % 30'lara varan kısmında diğer aile bireylerinde de vitiligoya rastlanmıştır. Çocukluk ağında başlayan vitiligoda genetik faktörlerin rolü daha fazladır. Monozigot ve dizigot ikizlerde de vitiligo vakaları bildirilmiştir. Vitiligo basit otozomal dominant veya resesif mendelian paternde kalıtılmaz (1,9). Çoğu araştırmacı hastalığın daha büyük olasılıkla multifaktöriyel ve poligenik tabanlı olduğunu düşünmektedir.

Bu gözlemler yani ailesel vakalarda erken başlangıç yaşı ve artan genetik uzaklık ile, genetik uzaklık arttıa hastalık riskinin düşmesi poligenetik kalıtımın karakteristik özellikleri olup kalıtım incelemeleri en azından 3 veya 4 major lokusun kompleks interaktif bir halde vitiligodan sorumlu olabileceğini öne sürmektedir (25). Erken başlangıçlı olan hastalarda vitiligo inkomplet penetrasyonla beraber dominant bir kalıtım şekli izler. Resesif bir genotip ve belirli çevresel tetikleyiciler ile ortaya çıkan vitiligoya bir eğilim olması geç başlangıçlı vitiligonun kalıtım paternini açıklıyor gibi görünmektedir (26). Bu ve diğer veriler jeneralize vitiligoda major genetik bir komponentin varlığını desteklemektedir.

Human lökosit antijenleri (HLA) ve vitiligo arasındaki ilişki üzerine yapılan çok sayıda çalışma değişik bulgular göstermiştir.(1) Belirli HLA haplotipleri, vitiligoya ait aile öyküsü, hastalığın yaygınlığı, başlangıç yaşı ve populasyonun yaşadığı coğrafya ile güçlü olarak ilişkilidir.(27) lkemizde yapılan bir çalışmada HLA-DRB1 antijenleri ile vitiligo arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (8). Bir başka çalışmada ise vitiligolu ocuk hastalar ile HLA-DR5, Cw6, B27, DQw3 antijenleri arasında anlamlı ilişkiye dikkat çekilmiştir (12).

Vitiligodan sorumlu genler henüz tanımlanamamıştır (1). Vitiligodaki kesin genetik defektler halen açıklanmayı beklemektedir. Günümüzdeki

veriler bu konuda fikir birliğini zorlaştırmaktadır ve daha çok hastalığın multifaktöriyel yönüne dikkat çekirici niteliktedir (9,10).

## **2.2. ETYOPATOGENEZ**

Vitiligonun patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Vitiligo maküllerinde melanositlerin bulunmaması nedeniyle melanosit destrüksiyonuna yol açabilecek mekanizmalar üzerinde durulmuştur. Son zamanlara kadar üç ana teori kabul görmekteydi. Bunlar otositotoksik, otoimmün, nöral ve biyokimyasal hipotezlerdir. Otositotoksik ve otoimmün hipotezleri ortak olarak birleşik hipotez olarak da adlandırılır (1-16) Son yıllarda in vitro melanosit kültürlerinin de yapılabilmesi sonrasında bu teorilere yeni bazı teoriler de eklenmiştir.

### **2.2.1. Otositotoksik ve Biyokimyasal Hipotezi**

Çok sayıda melanin prekürsörünün toksik potansiyeli iyi bilinmektedir. Vitiligolu olgularda, artmış melanosit aktivasyonu varlığında, melanin üretimi süresince ortaya çıkan toksik ara maddelere bağlı olarak melanositlerin yıkılması, otositotoksik teori olarak adlandırılır (40).

Fenilalaninden oluşan tirozinin, tirozinaz ile dopaya, dopanında dopakinona dönüşümü ile melanin sentezi gerçekleşir. Bu sentez sırasında oluşan tirozin analogları ve aynı zamanda dopa, dopakrom ve 5,6 dihidroksiindol gibi ara ürünler melanositlere toksik etki eder (40). Monometil ve hidrokinonin monobenzil eteri gibi kimyasallar vitiligo benzeri hipomelanozis oluştururlar (1,40). Tirozin ile benzer fiziksel yapıya sahip fenolik bileşiklere maruz kalan bazı işçilerde vitiligodan ayrılamayan lökoderma gelişmesi de bu hipotezi destekler niteliktedir (6).

Bazı çalışmalarda Vitiligolu hastaların tutulum gösteren veya sağlam alanlardaki tüm epidermisinde oksidan maddeler veya metabolitleri saptanmıştır.(40) Vitiligoda yüksek epidermal hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) seviyelerinin varlığı ortaya konulmuştur ve vitiligolu hastaların tutulan ve tutulmayan derilerinde düşük epidermal katalaz seviyeleri bulunmuştur (1,6).

Bu birikimler vitiligoda artmış epidermal H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretiminden kaynaklanan membran hasarına neden olmaktadır. Bunun yanısıra E vitamini artışı gözlenmiş ve bu durum azalmış katalaz seviyesinin ve reaktif oksijen radikallerinin zararlı etkilerini azaltmak için koruyucu bir mekanizma olarak yorumlanmıştır.(42) Kültüre edilmiş melanositlerin fizyolojik H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonlarında dendritlerini kaybettiği gösterilmiştir. Melanin ve katekolamin sentezi arasındaki kompleks ilişkilerin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tarafından bozulabileceği ileri sürülmüştür. Vitiligoda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin fazla üretimini birkaç yol sağlıyor olabilir. Fenilalanin hidroksilaz reaksiyonundaki bozulmuş tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>) döngüsü sonucu 6BH<sub>4</sub> (6R) – L – erythro - 5,6,7,8 - tetrahydro ve 7BH<sub>4</sub> (7R) - L - erythro - 5,6,7,8 tetrahydrobiopterin birikir. Bu 6-7-BH<sub>4</sub> birikimi Wood ışığı incelemesinde sarı yeşil veya mavimsi refle verir. Vitiligolu deride 6BH<sub>4</sub>'ün defektif geri dönüşümü H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretimine yol açabilir. Son olarak reaktif oksijen ürünlerinin ortaya çıktığı sitokin üretiminin yapıldığı katekolaminlerin sentezlendiği, Ca<sup>+2</sup> (Kalsiyum) metabolizmasının değişiklik gösterdiği yer olan mitokondrinin, melanosit yıkımındaki önemine dikkat çekilmiştir. Vitiligoda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'nin fazla üretiminin kalsiyum ve artmış nitrik oksit sentaz aktiviteleri ile tioredoksin/tioredoksin redüktaz inhibisyonundan kaynaklanan monoaminooksidaz A seviyeleri ile ilişkili olarak artmış katekolamin biyosentezi sonucunda da geliştiği öne sürülmüştür.(43)

### **2.2.2. Nöral Hipotez**

Vitiligoda nöral teori, ilk olarak stres ve şiddetli emosyonel travmanın, hastalığı tetiklediği gözlenerek ortaya konulmuştur (17). Melanositlerin kökenini nöral yarıktan alması, dermatomal vitiligo olgularının varlığı, sinir hasarı görülen vücut alanlarında lezyonların bulunmaması, nörofibromatozis ve tüberoskleroz gibi nörodizplazilerde hiperpigmente ve hipopigmente lezyonların varlığı, depigmente lezyonlardaki melanositlerin sinir sonlanmaları ile yakın ilişkisi, vitiligo lezyonlarında adrenerjik aktiviteyi gösteren terleme ve vazokonstriksiyon artışı bu teoriyi destekleyen ana bulgulardır (6,23).

Vitiligo hastalarında Nöropeptid Y (NPY) aktivitesinde artış saptanmıştır (26). İntraepidermal sinir uçlarındaki sinir liflerinin melanositlerle teması, NPY' nin melanositlere doğrudan etki ettiğini düşündürürken, NPY' nin melanosit gelişiminde potent inhibitör olarak kabul edilen TNF alfa, IL-2, IL-6, IFN gama üretimi yoluyla dolaylı bir etkiye de neden olduğu ileri sürülmektedir (17).

Vitiligoda katekolamin-O-metil transferaz (COMT), monoamin oksidaz (MAO) aktivitelerinde artış ve lezyonlu derilerde beta-2 adrenoreseptör ekspresyonunda artış tanımlanmıştır. Vitiligolu hastalarda dopamin metaboliti olan homovalinik asit ve bir epinefrin ve norepinefrin metaboliti olan vanil mandelik asit yüksek saptanmıştır (6,19,22). Bu değişiminin melanotoksik bileşiklerin üretimini indükleyerek ve melanositlerin doğal detoksifikasyon sistemini zayıflatarak melanositlerde hasara neden olduğu düşünülmektedir (18).

Tüm bu gözlemler vitiligodaki melanosit yıkımında nöropeptidlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (23). Ancak vitiligoda sinir sisteminin rolü için yeterli klinik kanıt bulunmamaktadır (19).

### **2.2.3. Otoimmün Hipotez**

Vitiligolu olgularda çeşitli sistemik hastalıkların vitiligoya eşlik ettiği gözlenmiştir. Bu hastalıklara yönelik hem hücresel hem de humoral anomaliler tanımlanmıştır. Yaygın ve aktif vitiligo hastalığı olanların % 80'ine yakınında normal melanosit yüzeyine karşı antikor tespit edilmiştir (41). Bu antikorların in vitro ortamda, hücre kültüründe normal melanositlere karşı sitotoksik etkili olduğu gösterilmiştir. Hastalığın yaygın ve aktif olduğu durumlarda, antikor düzeyi ile pozitif korelasyon izlenmiştir (42). Tirozinaz enzimine karşı gelişen antikor hem yaygın hem de lokalize vitiligoda saptanmış; antikor aktivitesi hastalığın aktif döneminde, sabit olduğu döneme göre yüzey antikorları gibi belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (46). İmmünohistokimyasal incelemeler yaygın jeneralize vitiligoda CD3+, CD4+ ve CD8+ T hücreleri ile CD68+ makrofajların tutulmuş derinin çevresinde

yoğunlaştığı görülmüştür (46). Bu T hücre infiltrasyonu içinde önemli oranda CD8+ T hücreleri izlenmektedir (39-41). Vitiligoda fonksiyonu bilinmeyen melanosit spesifik protein (Melan A) CD8+ hücreler yüksek oranda bulunur ve bu hastalığın yayılımı ve progresyonu ile orantılı olduğu görünmektedir (48,49).

İntraselüler antikeratinosit antikolar hastalığın aktivitesi ve şiddeti ile orantı gösterirler (50). Artmış antikor titresi direkt, yapısal olarak benzer bileşik olan benzenlere (fenoller, katekol, hidrokinoon ve hidrokinoon monobenzil eteri gibi) karşıdır. Bu benzenlere maruz kalan mesleki gruplarda el ve temas eden bölgelerdeki hipopigmentasyonun sebebi bu antikolar olarak değerlendirilmiştir. (51). Bir çalışmada vitiligo olgularında insan melanositlerine karşı gelişen spesifik IgA'nın varlığı gösterilmiştir. Bununla birlikte başka bir çalışmada vitiligolu hastaların serumunda anti-pigment IgG 1,2 ve 3 bulunmuştur (6). Bazı vitiligo hastalarında melanositlere veya diğer hücrelere karşı anormal immün reaksiyonların oluşumu ile sonuçlanan otoimmüniteye genetik bir yatkınlıklarının olması hastalığın primer nedeni olabilir. Endokrinopatiler genellikle MHC Class 2 HLA DR allelleri ile ilişkilidir ve vitiligoda da benzer bir ilişki varlığı, vitiligonun otoimmün bir sebepten meydana geldiğine dair dolaylı bir kanıttır. Hastalık değişik HLA grupları ile ilişkili olabilse de HLA DR4 aleli ile vitiligo arasındaki ilişki birkaç değişik popülasyonda rapor edilmiştir. (46)

Bazı çalışmalarda araştırmacılar T hücreleri ve makrofajların inflamatuvar vitiligolu hastaların derisinde bulunmasının melanositlerin kaybolması ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalar aynı zamanda hızlı ilerleme gösteren vitiligo plaklarından alınan biyopsi örneklerinde CD4/CD8 oranında azalmayıda saptamışlardır (52).

CD4 ve özellikle CD8 (+) T hücreleri aktif hastalık boyunca melanositlere zarar vermektedir (51). HLA-A2 ile sınırlı melanosite spesifik CLA (+) CD8 T lenfositlerinin varlığı hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi ile ilişkilidir (52). HLA bağlantıları vitiligoda T hücre aracılı immüniteyi destekleyen bir bulgudur (50). Nonsegmental vitiligo üzerinde yapılan bir

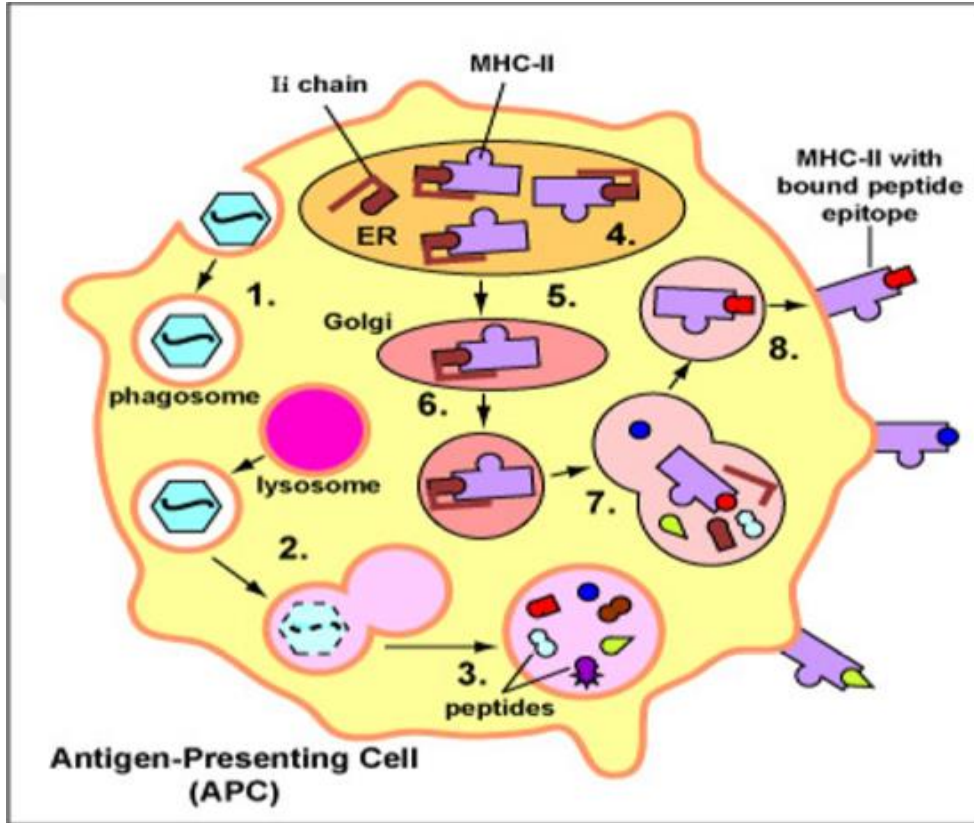
çalışmada, hastalığın otoimmün tabanı olduğunu güçlü bir şekilde işaret eden T hücre disregülasyonu ile birlikte HLA DR ekspresyonunda artış saptanmıştır (53).

Perilezyonel deride daha belirgin olmak üzere vitiligo lezyonlarında makrofaj infiltrasyonu gösterilmiştir. Makrofajların kutanöz T lenfositler ile apoptozisin indüklendiği melanositlerin temizlenmesinde rol alması muhtemeldir. (50)

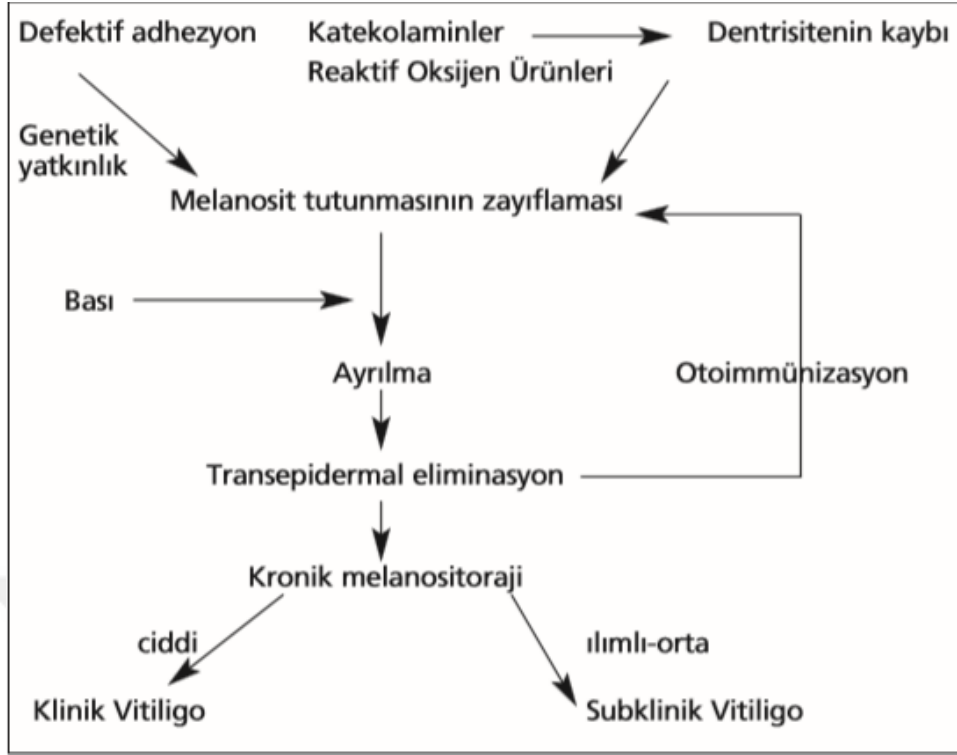
Langerhans hücreleri epidermisdeki T hücrelerine antijen sunumunda rol alırlar. Bunların sayılarında herhangi bir artışın vitiligo lezyonlarında oluşan melanosit hasarındaki immünolojik sürece katkısı olduğu düşünülebilir. (46)

Hastalığın otoimmün temellerinin en başta gelen sebeplerinden biri de hastalığın bazı sistemik hastalıklarla birlikte görülmesi ve bu hastalarda otoantikörlerin varlığıdır (52). Vitiligonun klinik ve subklinik tiroid disfonksiyonları ve tiroid antikörleri ile ilişkisi % 40'lara ulaşmıştır (52,54). Vitiligo ile diabetes mellitus arasında da ilişki iyi bilinmektedir ve diabetin her iki tipi de Tip1 başta olmak üzere vitiligoya eşlik edebilmektedir (56). DM vitiligolu hastaların % 1-7,1'inde görülürken, vitiligo DM hastaların % 4,8'inde görülür (60). Hastalarda sık görüldüğü bildirilen bir diğer otoimmün hastalık da vitamin B12 düşüklüğü ile seyreden pernisyöz anemidir (57). Vitiligo daha çok mukokutanöz kandidiazis, Addison hastalığı ve hipoparatiroidizm ile karakterize bir hastalık olan otoimmün poliglandüler sendrom tip 1'in sık bir belitisidir. Bu bozukluk normalde timus, tonsiller ve lenf nodları gibi immunité ile ilişkili organlarda normal fonksiyon gösteren AIRE geninde oluşmuş mutasyonlarla meydana gelir. Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 ve bununla ilişkili vitiligonun protein fonksiyonunu etkileyen AIRE'deki mutasyonların sonucu gelişen immün disregülasyonu ve buna bağlı deride immünositlerin yol açtığı destrüksiyonlara bağlı olduğu düşünülür (62). Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal displazi (APECED) olan hastalarda vitiligo insidansı % 13 olarak bildirilmiştir. Bu ilişki de vitiligonun otoimmün bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (58).

Sonuçlar vitiligo etiyopatogenesinde genetik ve nongenetik faktörlerin rol aldığını desteklemektedir. Aynı zamanda bu genetik faktörlerin tiroid hastalığı, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve inflamatuvar barsak hastalıklarınida içeren çok sayıda başka otoimmün hastalık ile ortak faktörler olduğunu öne sürmektedir.



Şekil 1 Otoimmünite antijen hücre ilişkisi (172)



Tablo 1 Vitiligo etiyopatogenezi (170)

## 2.2.4 Diğer Hipotezler

Son yıllarda etiyopatogenezi etkili olduğu öne sürülen diğer hipotezler ise şunlardır.(61)

### 2.2.4.1 Apoptozis

Vitiligonun melanosit yıkımı ile giden bir hastalık olduğuna inanılsa da bu yıkımı belgeleyen nekroz bulguları azdır. Vitiligo lezyonlarının çevresinde akut inflamasyon belirtilerine nadiren rastlanır. Buradan hareketle melanosit yıkımında programlı hücre ölümü olarak tanımlanan apoptozisin rolü olabileceği savunulmuştur. Apoptozis immün sitokinler ve bazı kimyasalları da içeren birçok faktörün indükleyebildiği bir süreçtir (135). Apoptozis regülasyon moleküllerinden olan Bcl-2 ve Bax proteinlerinin melanositlerdeki ekspresyonu ve modülasyonunu araştıran bir çalışmada, vitiligoluların melanositlerinde normal kontrol hücreler ile karşılaştırılabilir apoptozis yatkınlığı elde edilmiştir (136). Bir başka çalışmada ise nitrik oksit

indüklediği apoptozisin melanosit sayısında azalmanın nedeni olabileceği gösterilmiştir (137).

#### **2.2.4.2 Melanosit büyüme faktörü eksikliği**

Tutulmamış perilezyonel derideki melanositlerde invitro çalışmalarda gelişim defekti tarif edilmiştir. Fetal akciğer fibroblastlarından elde edilen büyüme faktörlerinin kültür ortamlarına ilavesi ile bu defekt kısmen düzelebilir. Vitiligolu hastaların perilezyonel derisinde KİT reseptörü üreten melanositlerin sayısında azalma saptanmıştır. Vitiligoda melanosit büyümesindeki ve aktif çalışmasının engellenmesinde bir eksikliğin sorumlu olup olmadığı araştırılmaktadır.(10)

#### **2.2.4.3 Epidermal mikroçevrenin rolü**

Sitokinler, melanositler ile keratinositlerin birlikte oluşturduğu epidermal melanin ünitenin melanosit yaşam ve fonksiyonları için önemli rol oynadığı düşünülmektedir. (135-137). Keratinositlerden salınan bazı sitokinlerin melanositler üzerine inhibitör etkileri ortaya konmuştur (136,137). Melanosit sentezinde indükleyici rolleri bilinen CSF (Koloni stimule edici faktör), GM-CSF (Granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör) ve bFGF'i (Temel fibroblast büyütücü faktör) de kapsayan bir immünohistokimyasal çalışmada; vitiligolu deride CSF, GM-CSF ve bFGF ekspresyonu azalmış olarak bulunurken, melanosit inhibitörü sitokinlerden IL-6 ve TNF- $\alpha$  ekspresyonu artmış olarak saptanmıştır. (138)

#### **2.2.4.4 Melatonin reseptör aktivasyonu**

Bu hipotez melanogenezde ortaya çıkan toksik metabolitlerin sitotoksitesine dayalı self destrüksiyon teorisinin bir parçasıdır. Melatonin reseptörü ve melatoninin melanin sentezi başlamadan melanogenik yolu stimüle ederek toksik ara metabolitlerinin birikmesine yol açmaktadır. Bu toksik ürünler sekonder bir otoimmün reaksiyonu başlatan spesifik hücrel proteinlerin salınımı ile melanosit ve keratinosit hasarına yol açarlar.

Melanositlerde melatonin reseptörlerinin varlığı ortaya konulamamıştır ve melatoninin melanogenezisde bir rolü varsa bilinmemektedir.(1,9,10)

#### **2.2.4.5 Defektif adhezyon teorisi**

Vitiligo olgularında lezyonların başlamasından önce travma, gibi koebnerizasyon yapacak lokal faktörlerin varlığı bilinmektedir. Buradan hareketle melanosit adhezyonunda defektlerin hastalığın ortaya çıkışına yol açtığı ileri sürülmüştür (138). Vitiligo hastalarında lezyonlu derideki ekstrasellüler matriks proteini olan tenaskin miktarında artış saptanmış; bu protein melanositlerin fibronektine adhezyonunu engelleyerek yıkımlarına yol açabileceği düşünülmüştür (139).

#### **2.2.4.6 Viral mekanizmalar:**

Vitiligolu hastaların lezyon ve perilezyonel sağlam doku derilerinde CMV DNA'sı gösterilmiştir (10). Bundan yola çıkılarak viral etkenlerin etiolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür.

#### **2.2.4.7 Yeni entegre teori**

Segmental olmayan vitiligonun patogenezinde, otoimmün, nöral, ototoksik teoriler ile melanosit ayrılması ve transepidermal eliminasyonunu kapsayan yeni bir entegre teori savunulmuştur. Buna göre vitiligo, friksiyon veya olası diğer streslere melanositlerin bazal tabakadan ayrılması ve transepidermal kayıp gibi değişik yanıtlar veren primer melanositorajik bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Katekolaminler ve reaktif oksijen ürünleri, melanositlerin dendrit oluşumunu azaltırlar. Genetik yatkınlığı olan bireylerde adhezyon defektleri ve dentrisitedeki bu kayıp, melanositlerin bazal tabakaya tutunmasını zayıflatır. Deriye uygulanan bası ve travma gibi faktörler melanositlerin bazal tabakadan ayrılmasına yol açar. Ayrılma sonrası epidermis içerisinde başlayan göç, immün süreci tetikler. Sitokinler ve nöropeptidler gibi birçok mediatör, melanositlerin bazal tabakadan ayrılmasını hızlandırır. Melanosit ayrılmasının ciddi seyrettiği olgular, vitiligo kliniği ile ortaya çıkarken, daha hafif seyreden olgular gizli kalır (140). Bu

teoriyi ileri süren Gauthier ve arkadaşları, segmental vitiligonun ise genetik yatkınlığı olan bireylerde somatik mozaisizm sonucu sınırlı bir alanda ortaya çıktığını savunmuşlardır. Sonuç olarak vitiligonun etiyopatogenezi, ileri sürülen çeşitli teorilerin varlığına rağmen net olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın, bu teoriler içerisinde yer alan birçok faktörün katıldığı kompleks bir sürecin sonunda ortaya çıktığı görüşü daha hakim görünmektedir.

### 2.3. KLİNİK BULGULAR

Yuvarlakta oval şekle kadar değişen, kenarları hafifçe fırçamsı veya oldukça aralıklı görünümde değişken şekil ve çaplarda, genellikle uniform olarak süt beyazı veya tebeşir beyazı renkte wood ışığı ile beyaz refle veren maküler lezyonlardır.(1) Vitiligo makülleri genellikle belirgin sınırlı, yuvarlak, oval veya lineer şekillidir. Zamanla lezyonlar merkezden perifere genişler, ancak bu genişleme oranı atakla doğru orantılı olarak yavaş yada hızlı olabilir (10)

Aktif olarak repigmente olan vitiligoda sınırlar keskin hale gelir ve pigmentasyon lezyona doğru büyür. Bu vitiligolu deriye göç eden melanosit odaklarını temsil eder (2). Çok açık tenli kişilerde lezyonlar çok belirgin değildir, ancak Wood ışığı ile incelemede görünür hale gelirler. Vitiligo genellikle asemptomatiktir ancak bazen tutulan deri pruritik olabilir (23). Lezyonlarda güneş yanığı gelişirse eritemli ve ağrılı olabilir.



Şekil 2a,2b Vitiligo: Depigmente maküller

Vitiligo lezyonları üzerindeki kıllar da beyazlamalar oluşabilir (lökotrişi), hatta bazen deri normal iken bile sadece kıllar beyazlaşabilir(poliozis)(1-6,63). Lökotrişi hastaların %10-60'ında görülmekle birlikte hastalığın aktivitesi ile korelasyon göstermez. (Şekil 3 Vitiliginöz alan üzerindeki beyaz kıllar).



Şekil 3. Vitiliginöz alan üzerindeki beyaz kıllar

Lezyonlar her ne kadar vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilse de tutulan bölgelerin karakteristik paterni normalde melanositlerin fazla olduğu bölgeler olan yüz, el sırtları, meme başları, aksilla, umblikus, sakrum, inguinal ve anogenital bölge gibi alanlardır (10). Tekrarlayan sürtünme ve travma el sırtları, ayaklar, dizler, dirsekler ve ayak bilekleri gibi kemik çıkıntıları olan yerlerin etkilenmesine (koebnerizasyon) neden olabilir.( Şekil 4).



Şekil 4. Ekstremitelerin ekstensör yüzeylerine simetrik yerleşimli maküller

Basınca maruz kalan veya kıyafetlerle sık temas halinde olan alanlar (kasıklar, kemer bölgesi, omuz askı ları, yaka gibi) tekrarlayan sürtünmeye maruz kalan kıvrım yerleri (aksilla, genital ve perianal alanlar) sıklıkla tutulur. Palmoplantar alan, dudak ve oral mukoza tutulumu açık tenli bireylerde daha az rapor edilmiştir. Çünkü bunları Wood ışığı incelemesi olmaksızın göstermek zordur.

Vitiligolu hastalar genellikle hastalıklarının başlangıcını stres ile ilişkilendirilebilir. Bazılarında kesi ve abrazyon gibi fiziksel yaralanmayı takiben gelişebilir. Vitiligonun bu şekilde bir yaralanma bölgesi ile ilgili başlangıcına Köbner fenomeni denir ve en azından hastaların 1/3'ünde

karakteristiktir. Çoğu hasta, hastalığın başlangıcını güneşe maruziyet ile ilişkilendirmiştir; predispoze bireylerde bu köbnerizasyona yol açabilir (Şekil 5a ve şekil 5b wood ışığında görüntü).



Şekil 5a. Vitiligoda Köbner fenomeni



Şekil 5b. Vitiligoda Köbner fenomeni (wood ışığında görüntü)

Vitiligo cerrahi operasyon, radyoterapi, şiddetli güneş yanığı, psoriasis ve kontakt dermatit sonrasında Köbner fenomeni nedeni ile oluşabilir. Ailesel vitiligo öyküsü ile Köbner fenomeni varlığının vitiligo gelişimi için artmış bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir.(55) Köbner fenomeninin psoriasis gibi aktif progresif vitiligolu hastalarda daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır. Vitiligonun hem unilateral hemde bilateral formlarında görülebilir.(10) Deneysel Köbner fenomeni %61 olarak tespit edilmiştir.(62)

Akrofasiyal vitiligoda bir veya daha fazla parmağın periungal tutulumu dudaktaki depigmentasyonla ilişkili olabilir. Vitiligoda erken lezyonlar sıklıkla periorifisiyal yerleşimlidir (Şekil 6).



Şekil 6 Vitiligo; periungual ve perioral yerleşimli depigmente maküller

Dudaktaki depigmentasyon izole bir bulgu şeklinde de olabilir. Skalpteki vitiligoda genellikle saçta beyaz ya da gri bir lokalize yama bulunur (poliosis). Tüm saçta total depigmentasyon da görülebilir veya dağınık beyaz saçların oluşumuna neden olan sadece birkaç follikül tutulabilir. 30 yaşından önce izole erken saç grileşmesi ya da beyazlaşmasının vitiligonun bir klinik tipini temsil ettiği öne sürülmüştür. Vitiligodaki depigmente saçlarda spontan repigmentasyon görülmez(10) (Şekil7).



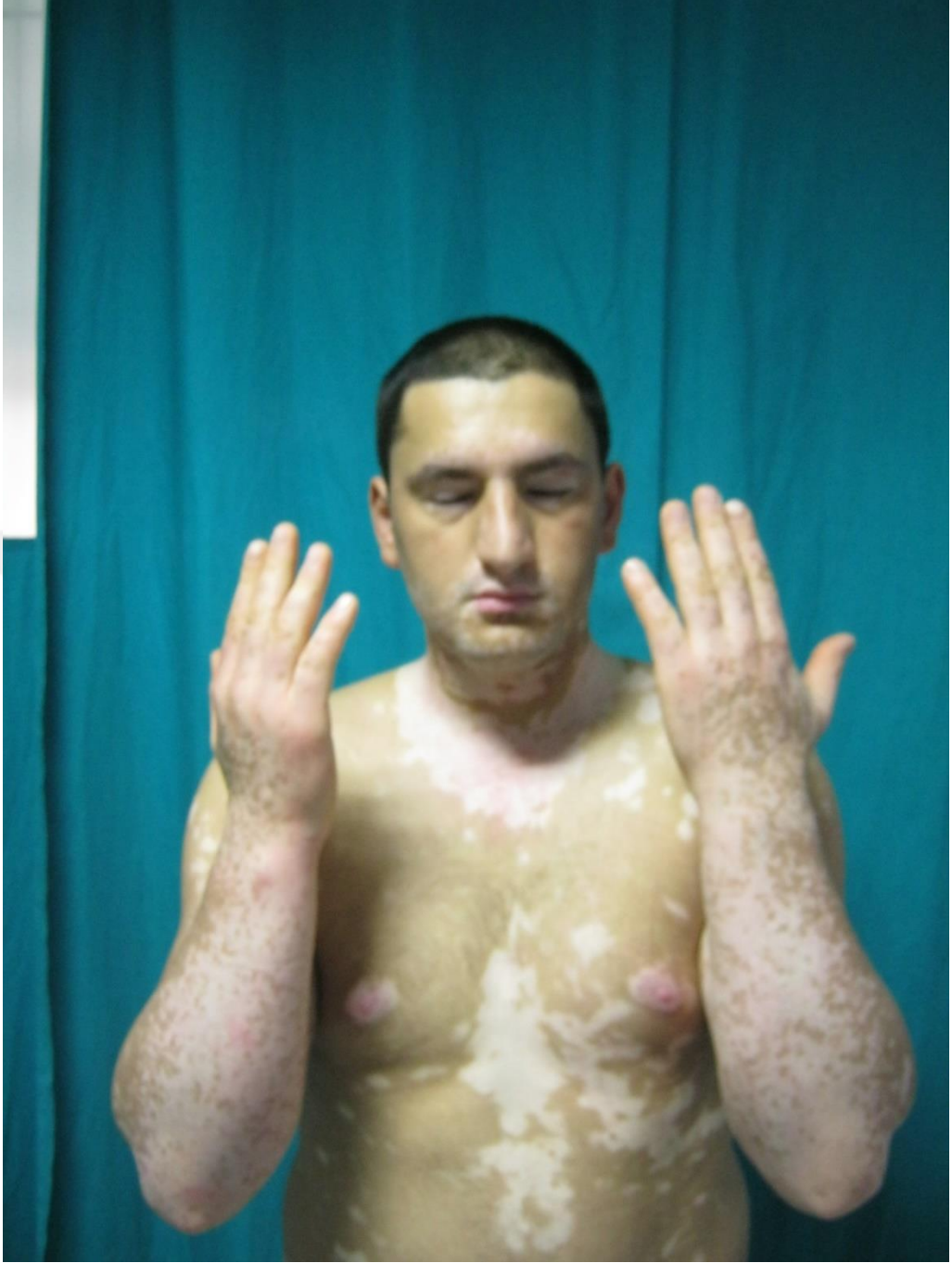
Şekil 7. Vitiligolu hastada poliosis

### **2.3.1 Vitiligonun Klinik Sınıflandırılması**

Vitiligo yerleşim ve büyüklüğüne göre 3'e ayrılır: Generalize, lokalize ve üniversal vitiligo (4-6,10,11,16,22,25). (68)

#### **2.3.1.1 Generalize vitiligo**

En sık görülen vitiligo tipidir (Şekil 8) (10,16,17,22). Depigmente maküller dağınık dağılımlı, yaygın ve genellikle de simetrikdir. En sık yüz, göğüs üst kısmı, el sırtları, lumbosakral, aksillar ve inguinal bölgeler tutulur. Ekstremiteler, bileklerin iç yüzü, malleoluslar, umblikus, tibia ön yüzünde de tutulum görülebilir. Vitiligo makülleri periofisyalde olabilir; ağız ve anüs çevresindeki deri etkilenebilir (16,17).

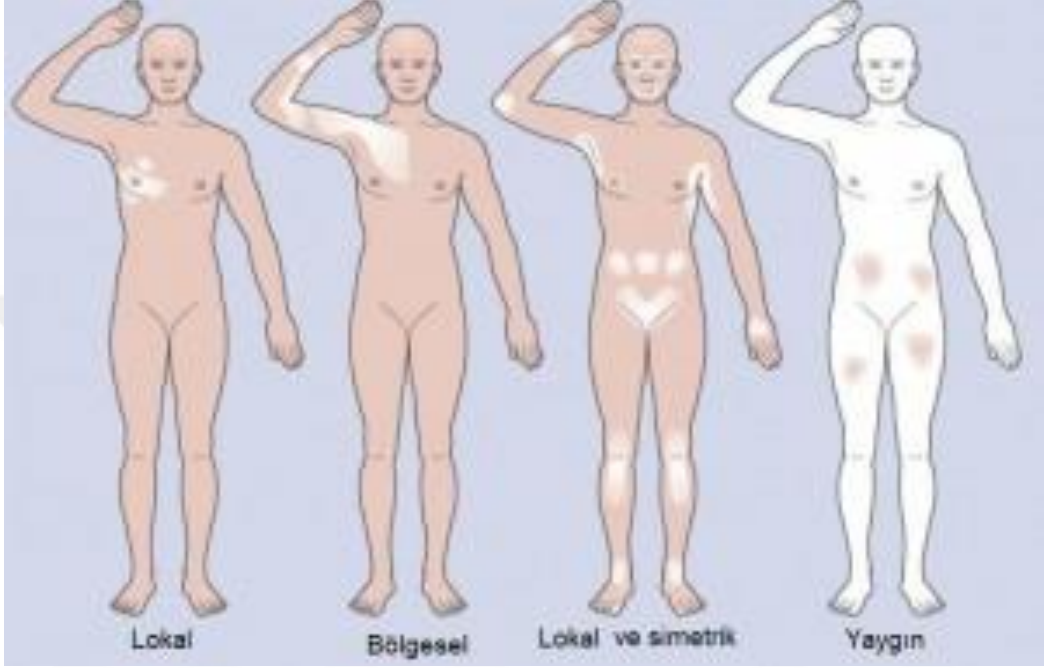


Şekil 8. Generalize vitiligoda depigmentasyon (22)

Generalize vitiligo Akrofasial, vitiligo vulgaris ve yaygın formda görülebilir. Parmakların distalinde ve yüzde orifislerin etrafında depigmente maküler lezyonlar bulunan tipi akrofasial tip olarak değerlendirildi. (5,16,17,21). Vulgaris formda, simetrik çok belirgin lezyonlarla tipik maküler lezyonları mevcuttur (5). Yaygın formda ise, düzensiz dağılımlı çok sayıda maküller mevcuttur (5,17,22).

### 2.3.1.2 Lokalize vitiligo

Beyaz renkte, keskin sınırlı, çeşitli sayı ve boyutlardaki maküler alanlar ile karakterizedir. Fokal ve segmental olmak üzere 2 formda bulunmaktadır (17). (Şekil 9)



Şekil 9 Vitiligo klinik sınıflama

Fokal formda nondermatomal tek veya birkaç depigmente makülden oluşur (6,16-18). Vitiligolu çocukların %20'sinde görülür.(16,17). Segmental formunda ise depigmente maküller asimetric dermatomal yerleşim göstermektedir. Genellikle çocuklarda gözlenen segmental form (6), erişkin vitiligoluların %5'ini oluşturur (8, 34).

Hann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 208 segmental vitiligolu hasta incelenmiş ve bunların %41.3'ünün ilk 9 yaş, %28.4'ünün de 10-19 yaşları arasında başladığını tespit etmişlerdir. Hastaların %87'sinde tek lezyon, %13'ünde ise çok sayıda lezyon bulmuşlardır. Trigeminal tutulum %52, torasik tutulum %22.8 ve servikal tutulum ise %17.4 olarak bildirilmiştir (26).

### 2.3.1.3 Üniversal vitiligo

Üniversal vitiligoda, vücudun %80'inden fazlasında depigmentasyon gelişmesi ile karakterizedir (5,6,16-18,21). Sıklıkla multipl endokrin sendromlarla ilişkilidir (34)

Vitiligo ayrıca, plastik ve kauçuk endüstrisinde çalışan işçilerde fenolik bileşikler, tiyo alkoller, katekol deriveleri, merkaptaminler ve hidrokinon monobenzil eteri gibi maddelerle temas sonucu mesleki vitiligo gelişebilmektedir. Bu tip vitiligo daha çok erişkin insanlarda, el parmakları gibi temas bölgelerinde olmakta ve sıklıkla guttat maküller şeklinde seyretmektedir (10)

Vitiligo bölmeli olmasına göre 2'ye ayrılır: segmental (Tip A), nonsegmental (Tip B) vitiligo (5,71,72).

### 2.3.1.4 Segmental vitiligo

Genellikle Tiroid, Juvenil diabetes mellitus, Pernisiyöz anemi ve Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklarla birlikte görülen vitiligo tipidir (5). Vitiligo erken yaşta başlar ve hızlı yayılır (6,10,11). (şekil 10)



Şekil 10 Segmental vitiligo yüz tutulum tipleri

### 2.3.1.5 Nonsegmental vitiligo

Lokalize, generalize, akrofasial gibi segmental olmayan bütün durumları kapsar (5,22,24). (şekil 11)



Şekil 11 Nonsegmental lokalize vitiligo

### 2.3.2. Klinik varyantlar

#### 2.3.2.1 Vitiligo punktata

Vitiligonun çok sık görülmeyen, hipomelanotik maküllerin normal deri veya hiperpigmente bir makül üzerinde görülmesi ile karakterize bir tipidir. Dağınık hipopigmente küçük guttat tarzda perifoliküler olarak bulunabilir. Değişken sayıda ve büyüklükte görülebilir. (şekil 12) (10)



Şekil 12 : Guttat perifoliküler vitiligo

### 2.3.2.2 İnflamatuvar vitiligo

İnflamatuvar bulguların eşlik ettiği sık görülmeyen, deriden hafif kabarık eritemin izlendiği vitiligoyu tanımlar. İnflamatuvar vitiligo, tinea versikolor gibi eritematöz yüzeyden kabarık sınıra sahiptir (Şekil 13).(10)



Şekil 13: inflamatuvar vitiligo

#### **2.3.3.3 Trikrom vitiligo:**

Üç renk; beyaz yama, normal deri rengi, normal deri ile hastalıklı deri arasındaki renklerin izlendiği erken evre vitiligo ile uyumlu lezyonların ifade edildiği vitiligo tipidir (3,10).

#### **2.3.3.4 Kuadrikrom vitiligo:**

İyileşmenin gözlemlendiği perifoliküler repigmentasyon alanları ve lezyon sınırlarında hiperpigmente farklı bir dördüncü rengin varlığını yansıtır (1,10).

#### **2.3.4.5 Pentakrom vitiligo:**

Bir hastada bildirilmiştir. Beş farklı renk (siyah, koyu kahverengi, orta kahverengi, normal deri, bronz ve beyaz) vardır (10).

Alışılmışın dışında papüloskuamöz vitiligo varyantları da bildirilmiştir. Ayrıca vitiligolu etkilenmiş deriye sınırlı polimorf ışık erüpsiyonuna ait lezyonlar da tarif edilmiştir. Vitiligo lezyonları nadiren radyoterapi alanlarında da bildirilmiştir (67).

## 2.4. Eşlik edebilen kutanöz anormallikler

Vitiligo lökotrişi, alopesi areata, prematür gri saç ve halo nevüs gibi deri hastalıkları ve bulguları ile ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalarda vitiligolu hastaların %9-45 arasında değişen oranlarda lökotrişi (poliosis) bildirilmiştir. Depigmente maküldeki kıllarda beyaz renk olabilir. Depigmente saçlar vitiligo makülü ile birlikte veya vitiligo makülü olmadan da görülebilir ve genellikle hastalıklı alandaki poliosis depigmentasyondaki kötü prognozun habercisidir. Saçların erken grileşmesi %37 oranında görülür.(1-6)

Halo nevüs de nadir değildir ve sıklıkla vitiligonun başlangıcı ile aynı zamanda olur (14) Bu yüzden özellikle erken çocukluk dönemlerinde vitiligonun bir varyantı olarak düşünülmektedir. Bir veya çok sayıda halo nevüs birliktelik gösterebilir (1).

Melanomalı hastalarda da bazen depigmentasyon gelişebilir (16,73). Bu genellikle iyi prognostik işarettir (3,7) Melanomalı hastalarda sadece tümör çevresinde değil aynı zamanda tümörden uzak bölgelerde de nadiren lökoderma ile uyumlu hipopigmente maküller gelişebilir. (71) Melanomalı hastaların, immünoterapi ile spesifik sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonundan sonra hastaların %26'sında vitiligo görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda sitotoksik T hücrelerinin melanositlere zarar verirken vitiligoyu indüklediği düşünülür.(72) İnfliximab gibi bazı anti TNF ajanlarda buna benzer bir yolla aynı durumu geliştirebildiği düşünülmektedir.

Vitiligolu hastalarda aktinik hasar ve deri kanserleri insidansı şaşırtıcı bir şekilde düşük bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeninin hastaların güneşten koruyucu kullanmaları olduğu düşünülmektedir.(68)

Alopesi areata ile vitiligo birlikteliği hastaların %16'sında bildirilmiştir.(1) Vitiligo ve morfea birlikteliği birkaç olgu sunumunda rapor edilmiştir. Brenner ve arkadaşları vitiligo ve morfealı hastada, alopesi areata, liken planus ve onikodistrofi rapor etmişlerdir. (73)

Vitiligonun eşlik ettiği düşünölen diğer hastalıklar; sarkoidoz, Crohn hastalığı, aktinik granöloma, yirmi tırnak distrofisi, kronik aktinik dermatit, AIDS, MELAS (Mitokondrial Ensefalomiyopati, Laktik Asidoz ve inme benzeri sendrom), frontoethmoidal meningosefalosel, disgamaglobölinemi, fakomatozis pigmentovaskölaris tip 2a ve idiopatik CD4 (+) T hücre lenfositopenisidir.(74)

Günümüzde vitiligonun psoriasis ile ilişkisi net olarak ortaya konamamasına rağmen birliktelik gösteren olgular bildirilmiştir. Hindistan'dan Sandhu ve arkadaşları 2004 yılında 4700 psoriasis hastasının 38 inde birliktelik saptamış ancak vitiligo zeminli psoriasis saptamamışlardır. Vitiligo ve psoriasisin her ikisinin de etiopatogenezinde otoimmünitenin suçlanması bu birlikteliğinde otoimmünite kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanı sıra her iki hastalığında travma sonrası gözlenebileceğinden dolayı Koebner fenomeni ile bu birliktelik açıklanmaya çalışılmıştır(75). Vitiligonun liken skleroatrofikus ile birlikteliğı de bildirilmiştir.(76) Vitiligonun atopi ile ilişkisi ilk defa 1991 yılında Perfetti ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Atopik vitiligolu hastaların büyük bir kısmında ailede vitiligo anamnezi bulunduğunu, hastalığın erken başlangıç ve hızlı gidiş gösterdiğini bildirmişlerdir.(75) Başka bir çalışmada vitiligo hastalarının %3.4 ile %41'de atopik dermatit rapor edilmiştir. Lepramatöz lepra, pemfigus vulgaris ve dermatitis herpetiformis ile nadir birliktelikler de bildirilmiştir.(10)

## **2.5. Oköler anormallikler**

Vitiligolu hastalarda normalde herhangi bir oftalmolojik komplikasyon görülmemesine rağmen bazen iris ve retinal pigmenter anomalilere rastlanabilir. Dikkatli bir muayene ile %30'a varan koroidal anomalilere ve %5 iritise rastlanmasına rağmen görme normalde etkilenmemiştir. Melanositler nöral crestten kaynaklanır ve ontogenez boyunca buradan bazal tabakaya doğru göç ederler. Melanositler aynı zamanda uvea ve iç kulağın stria vaskölarisinde de bulunmaktadır ki bu da vitiligoya eşlik eden oftalmolojik ve işitme ile ilgili bozuklukların sebebini açıklayabilir.(45) Vitiligolu hastalarda deride olduğu gibi oköler fundusun da etkilendiğı noninflamatuvar

depigmente lezyonları lokal melanosit kaybı olan alanları gösterir.(10) Üveitis, santral sinir sistemi tutulumu ve kılların prematür grileşmesi, disakuzi, alopesi ile vitiligo birlikteliği Vogt-Koyanagi-Harada sendromunda görülür. (65)

## **2.6. İşitme anormallikleri**

Bazı vitiligolu hastalarda kohlear melanositlerde bozukluğu düşündürülen anormal sensöriyal duyma kaybı tanımlanmış olsa da otik anomalilerle ilgili açık bir tanım yoktur.(10) Melanositler aynı zamanda uvea ve iç kulağın stria vaskülarisinde de bulunmaktadır ki bu da vitiligoya eşlik eden oftalmolojik ve işitme ile ilgili bozuklukların sebebinin açıklayabilir.(45) Odiyometrik bir çalışmada 93 vitiligolu hasta grubunda kulaktaki melanositlerde herhangi bir anomaliye rastlanmamıştır

## **2.7 TANI**

### **2.7.1 Histopatoloji**

Melanositlerin yok olduğu bu hastalıkta biyopsi materyalinde melanosit görmemek histopatolojik açıdan tanıyı sağlamlaştırır. Melanositler destrükte olurken içerdikleri melanin pigmentleri epidermis içine dağılır. Özel boyalarla (Gümüş boyalar ya da dopa reaksiyonu) boyandıkları zaman erken evre vitiligoda lezyonda veya aktif vitiligo plaklarının distalinde sağlam dokuyu içeren örneklerde bu melanin pigmentleri boyanabilir. Vitiligo maküllerinin kenarında uzun dendritli, bol melaninli ve büyük melanositlerde kompensasyon amaçlı görülmektedir (23). Daha ayrıntılı yapılan elektron mikroskopik incelemelerde aktif vitiligo plaklarının perilezyonel bölgedeki sağlam deride melanosit ve keratinositlerin hücre membranlarında dejenerasyon olduğu gözlenmektedir.

## 2.7.2 Ayırıcı Tanı

Hastalık birçok deri hastalığı ve sistemik hastalığın deri bulgularıyla ayırıcı tanıya girmektedir. Bunlar:

Lökoderma

Hipomelanozis

Pitriyazis alba

Postinflamatuvar lökoderma

İdyopatik guttat hipomelanozis

Tinea versikolor

Tüberoz skleroz

Piebaldizm

Nevüs depigmentozus

ito'nun hipomelanozu

Fonksiyonel tirozinaz sentezinde defekt (albinizm)

Chediak-Higashi sendromu

Griscelli sendromu

Nevüs anemikus

Woolf sendromu

Waardenburg sendromu

Kimyasal lökoderma

Lepra

Lupus eritematozus

Melanoma ilişkili lökoderma

Pitriazis alba

Postinflamatuvar hipomelanozis

Mikozis fungoides

Sistemik sklerozun

Sifilitik lökoderma

Liken striatusta



## 2.8. TEDAVİ

Vitiligo morbidite veya mortaliteye yol açmayan bir hastalık olmasına rağmen kişilerde kozmetik bozukluklara ve emosyonel strese yol açması nedeni ile tedavi gerektirir (76).

Vitiligo tedavisi hasta odaklı bir tedavidir. Hastalarda tedavinin gerekli olup olmadığına, hastanın tedaviyi isteyip istemediği yön verir. Hastalarda tedavi önerilip önerilmeyeceği konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bazı hekimler vitiligoyu bir hastalık değil de kozmetik bir sorun olarak kabul edip herhangi bir tedavi önermeyebilirler (77,78). Hastalık uzun süreli tedavi gerektirir ve genellikle tedaviye cevabı yüz güldürücü değildir. Tedavi edilecek olgularda yaş ve vitiligonun tipi tedavi seçimini etkileyecek ilk iki etkidir. Tedavideki başarı, hastalığın yaygınlığına, deri rengine, yaşına, eşlik eden diğer hastalıklara, seçilecek tedaviye ve tedavi sürelerine bağlı olarak değişebilmektedir. Tüm bunlara rağmen vitiligo tedavisinde bazı tedavi protokolleri ile elde edilen başarılı sonuçların hem hastalığın iyileşmesine, hem de hastanın psikolojik durumuna sayısız yarar sağlayabileceği unutulmamalıdır (79).

İnatçı ve progresif olmayan vitiligoda topikal tedavilere ek olarak cerrahi girişimler alternatif seçenektir. Yaygın, inatçı ve progresif lezyonları olan ve repigmentasyonun oluşturulmasının mümkün olmadığı hastalarda isteğe bağlı olarak arta kalan normal deriye depigmentasyon yapıcı ajanlar uygulanabilir (81).

Tedaviye başlamadan önce altta yatan otoimmün hastalıklar araştırılmalı ve hasta tedaviden yarar görmeme ihtimali açısından bilgilendirilmelidir (82). Özellikle görünümleri nedeniyle rahatsız olan ve kişisel ilişkilerinde bozulmalar yaşayan hastalara profesyonel yardım önerilmelidir. Psikiyatrik tedavilerin de gündeme geldiği hastalık için alternatif tıp uygulamaları (akupunktur, homeopati ve bitkisel tıp uygulamaları) mevcuttur (81).

Güneş engelleyiciler hem güneş yanığı ve ardından gelen köbnerizasyondan koruyacaktır, hem de normal ten renginin koyulaşmasını sınırlandırarak çift yönden etkili olurlar. Vitiligolu hastalar için güneş koruyucu faktörü (SPF) 30'dan fazla ve UVA fotokoruyucu faktörü (APP) 0/080' den fazla olan güneş engelleyiciler ve özellikle "opaque" olanlar en iyi seçimdir(149).

### **Vitiligoda tedavi yaklaşımı (75)**

1. Altta yatan etiyopatogeneze yönelik tedavi.
2. İmmüniteyi güçlendirecek ek diyet takviyeleri
3. Psikoterapi ve endişelerin giderilmesi
4. Spesifik tedavi

#### A) Medikal

##### -Topikal

- o Kortikosteroidler
- o Kalsipotriol
- o Takrolimus
- o Fotokemoterapi
- o Diğer tedaviler

##### -Sistemik

- o Kortikosteroidler
- o Fotokemoterapi
- o İmmünomodülatörler-levamizol, vitaminler, mineraller

o İmmünoşupressifler-siklofosamid, azatioprin, siklosporin

B) Cerrahi

1) Greftleme teknikleri-otolog deri greftleri, hücreşel greftler (kültüre edilmiş veya edilmemiş

2) Emme/ Çekme Bül oluşumu

2) Lazerler: Excimer lazer ve Helium-Neon lazer

1. Gelenekşel tedaviler	a. Fototerapi
	b. Fotokemoterapi
	c. Kortikosteroidler
	d. Depigmentasyon
2. Yeni tedavi yöntemleri	a. Topikal immünmodülatörler
	b. Vitamin D3 analogları
	c. Excimer lazer
	d. Dar bant UVB mikrofoterapi
3. Cerrahi tedaviler	
	a. Doku greftleri
	-Punch greftler
	-Emme bülü epidermal grefti
	-Split-thickness greftler
	b. Hücreşel greftler
	-Epidermal, otolog epidermal hücre süspanşyonu transplantasyonu (Kültüre edilmemiş melanosit graftı)
	-Kültüre otolog melanosit transplantasyonu
	-Otolog kültüre epitelyal greft
4. Deneysel tedaviler	a. Fenilalanin ve UVA
	b. Khellin ve UVA
	c. Alfa lipoik asit
5. Ek tedaviler	a. Kozmetik kamufraj
	b. Güneşten korunma
	c. Yardımcı tedaviler

Tablo 4 Vitiligoda tedavi protokolleri (171Beril Gülüş Demirel, Murat Borlu , Vitiligo Tedavisi ve Yeni Tedavi Yaklaşımaları, Turk J Dermatol 2010; 4: 33- 934)

## **2.8.1. Genel/Adjuvan Tedavi**

### **2.8.1.1. Nutrisyonel tedavi**

Vitiligo tedavisinde direkt tedavi protokolü olmasa da destek olarak beslenmenin rolü çok sayıda yayında bildirilmiştir. Bazı az gelişmiş ülkelerde beslenme düzeyleri üzerine yapılan çalışmalarda malnutrisyon gözlenen çocuk hastalarda görülen vitiligo vakalarından sonra beslenme üzerinde durulmuş. Ani başlayan ve hızlı yayılan vitiligo durumlarında bazı beslenme alışkanlıkları değiştirilerek bu hızlı ilerleyişin yavaşlatıldığı görülmüştür. (150)

Melaninler metal iyonları için yüksek bir afiniteye sahiptirler; Bu nedenle, örneğin bakır, çinko ve demir gibi bazı metal iyonları, melanin sentezinde yer alan pigmentli dokularda yüksek seviyelerde bulundu. Melanosit dejenerasyonu aktif vitiligolu hastalarda daha fazladır, bu yüzden örneğin bakır, çinko ve demir gibi bazı metal iyonlarının serum düzeyi daha yüksek olabilmektedir. Bu nedenle, yüksek serum çinko ve bakır düzeyleri sonucu hastalığın nedeni değil sonucu olarak değerlendirilmiştir. (1,9,149)

#### **2.8.1.1.1. Çinko**

Çinko sağlıklı yaşam açısından önemli eser elementlerden biridir. Çinko çok önemli enzimlerin kofaktörüdür. (144) Tarihsel olarak, 3000'den fazla yıldır, çinko tuzları, örneğin çinko gibi oksit veya kalamın yara iyileşmesini kolaylaştırmak için topikal uygulanmıştır. İlk 1869'da Raulin, *Aspergillus niger* için gerekli olduğunu, 300 den fazla metalloenzimin ve 2000'den fazla transkripsiyon faktörünün kofaktörü olduğu bulunmuştur.

Çinko, toplam vücut ağırlığının % 0.005 inden azdır. Hücreler, dokular ve vücut organlarının normal fonksiyonları için vazgeçilmezdir. Normal serum çinko seviyesi 70 ile 180 µgm / 100 ml arasında değişmektedir. Ortalama değer olarak 120 ± 22 µgm / 100 ml dir. Serum çinko düzeyi ortalaması cinsiyet, yaş, ırk, gıda, alışkanlıkları ve günlük değişim ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (145).

Bakır, çinko, selenyum, kobalt, molibden, E vitamin türevleri hayati destekleyen birçok biyokimyasal süreçte yer alırlar. Bunlar arasında hücre solunum, oksijen, DNA ve RNA üretimi hücresel kullanımı, hücre zarı bütünlüğünün korunması ve serbest radikallerin sekestrasyon bulunmaktadır. (146)

Çinko tüm doku tiplerinde bulunmaktadır (146,147). Çinko ve A vitamini normal epitel gelişimi için gereklidir. Çinko, normal protein, karbonhidrat, lipid ve nükleik asit metabolizması için, gerekli metaloenzimdir. (145-147)

Bakır, çinko ve selenyum enzim sistemleri serbest radikallerin yok edilmesine katılmaktadırlar. (145) Öte yandan, bu antioksidan savunma mekanizması sayesinde, bu eser elementler, oksidasyonun olumsuz etkilerinden koruyarak hücre proteinlerini stabilize edebilir. Bu nedenle, çinko potansiyel bir antiapoptotik faktördür. (146) Çinko eksikliğine bağlı apoptoz başka bir mekanizma ile ilgilidir. Kritik bir eşik değerinin altında, hücre içi çinko düşüklüğü kaspaz aktivasyonuna yol açar. Enzimlerin kaspaz aileleri apoptotik regülatörleri bulunmaktadır (147).

Çinko, Bakır, kobalt, nikel, demir, manganez, kalsiyum melanin sentezi sürecinde önemli bir rol oynar. dopachromun 5,6-dihydroxy indole-2 carboxylic acid (DICA) ya dönüşümünü katalize eder. Bu melanin sentezindeki son süreci gerçekleştiren reaksiyondur (146).

Çinko histon deasetilasyonu ve çinko-parmak motifleri (ZAG) transkripsiyon katılım yoluyla gen transkripsiyonuna katılır. Ayrıca, adenohipofizde metalotiyoneinlerin ve şok proteinlerinin yapısında bol miktarda çinko bulunmaktadır. Dolayısıyla, bir çinko açığında melanojenez hücresel düzeyde ve hipofiz seviyesinde bozulabilir. Bu süreçte kontrol mekanizması kaybolur (148).

### **2.8.1.1.1.1 Dermatolojide Çinko Terapötik Değerleri**

Çinko; bez dermatiti, seboreik dermatit, kepek, sedef, androjenik alopesi, inatçı viral siğiller, deri layşmanyaz ve kronik deri ülserleri ile akne vulgaris tedavisinde etkilidir. Çinko eksikliğinde bu bahsedilen hastalıklar daha da dirençli olacağından çinko takviyesi ile tedaviye ek başarı sağlanabilir.

### **2.8.1.1.1.2. Çinko ve Vitiligo**

Arora ve diğ. vitiligo serum çinko düzeyi açısından anlamlı bir değişiklik bulunmadığını ve bu durumun muhtemelen otoimmün teori ile açıklandığını ifade etmektedir (36).

Bunun aksine, Helmy ve diğerleri serum çinko ve bakır düzeylerinin kontrol gruplarına göre aktif vitiligo hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi.(173)

Aktif vitiligolu hastalarla stabil vitiligolu hastalar arasında serum çinko ve bakır düzeyleri ile ilgili bir çalışma yapılmış. Aktif vitiligolu hastalarda periferik kanda tek çekirdekli hücrelerinin artan apoptozu sebebiyle, önemli ölçüde serum seviyelerinin arttığı gözlenmiş.(10,37,146)

### **2.8.1.1.1.3. Vitiligoda Çinkonun Terapötik Rolü**

Çeşitli çalışmalarda çinkonun aşağıdaki mekanizmaları ile vitiligo tedavisinde önemli rolü olduğu düşünülür.

1. Çinko, potansiyel anti-apoptotik bir faktördür, melanosit apoptozu vitiligoda olası bir mekanizma olarak önerilmiştir. Bu nedenle, çinko, melanosit apoptozinin önlenmesine ile vitiligo kontrol etmek mümkün olabilir.

2. Çinko ve diğer eser elementler antioksidan savunma sisteminde önemli rol oynar. vitiligo patogenezinde ilişkin teorilerden biri melanosit yıkımına yol açan oksidatif strestir. Bu nedenle, çinko serbest radikal üretimini inhibe ederek vitiligoyu kontrol edebilir.

3. Çinko melanosentez sürecinde önemli bir rol oynayan eser elementlerden biridir. Dolayısıyla, çinko vitiligo lezyonlarında melanin sentezinde etkili olabilir.

4. Bazı çalışmalar, vitiligoda apoptoz sebebiyle periferik kanda mononükleer hücrelerinin yüzdesinde önemli bir artış göstermiştir. Diğer taraftan, toksik bileşiklerin birikimi, vitiligoya katkıda bulunabilir. Çinko bu süreci geriletebilir.

5. Çinko eksikliği hücre-aracılı bağışıklığın nonspesifik bastırılmasıyla ilgili birçok faktörden biridir. Dolayısıyla, çinko muhtemel enfektif ve vitiligo gelişmesinde katkıda bulunan diğer etkenlere karşı hücreyel bağışıklık sistemini uyarabilir.

6. Çinko sığırlarda yapılan bir çalışmada  $\alpha$ -melanosit hormon sentezi ve salınımında bir rolü olduğu görülmüştür. Bu nedenle, çinko, bu hormonun salınımı yoluyla insan melanin sentezinde etkili olabilir.

7. ZAG, normal ve malign melanositlerden melanin üretimini düzenler bu nedenle çinkonun tedavide faydalı olabileceği değerlendirilmektedir.(143-147)

#### **2.8.1.1.2. Bakırın Rolü**

Vitiligo etiolojisinde ve tedavisinde bakırın rolü çinko gibi tartışmalıdır. Bakır tirozinazın kofaktörüdür. Tirozinaz katalitik bir enzimdir ve melanogenezde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Behl yaptığı bir çalışmada vitiligolu hastalarının kontrol grubuna göre %60'ında serum bakır düzeyini düşük bulmuştur (100).

#### **2.8.1.1.3. Vitamin B12 ve folik asitin rolü**

Son zamanlarda VitB12 ve folat düzeylerinin çeşitli dermatolojik hastalıklarda etiolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür. Vitiligonun bazı otoimmün hastalıklarla bir arada bulunması, pernisyöz anemili bazı hastalarda vitiligonun da eşlik etmesi üzerine bu yönde araştırmalar yapılmıştır (101). Juhline ve Olsson 100 vitiligolu hastada güneşe maruziyetle

beraber folik asit ve B12 vitaminin tedavisi ile hastaların yarısından fazlasında repigmentasyon sağladığını gözlemlemişlerdir (128). Yine Montes ve arkadaşları vitiligolu hastalarda azalmış bir folik asit düzeyi olduğunu bulmuşlar ve folik asit, vitamin B12 verilmesini takiben lezyonlarda fark edilebilir bir düzelme saptamışlardır (102).

#### **2.8.1.1.4. Diğer vitaminler ve eser elementler**

Manganez, nikel, kobalt, kalsiyum, demir, selenyum, askorbik asit ve alfatokoferolün vitiligodaki tedavi sürecini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (100-104). Palumbo ve arkadaşları, memelilerde tirozinaz enziminin demir iyonları ile aktivasyonunun pigmentasyon sürecini değiştirebileceğini ortaya koymuşlardır (134). Akyol ve arkadaşları vitiligo hastalarını PUVA tedavisi öncesi 2 gruba ayırarak bir gruba vitamin E ilave etmişler, diğer grubu ise sadece PUVA ile tedavi etmişler. Tedavi süreci sonrasında vitamin E'nin klinik düzelme üzerine etkisi olmadığını fakat PUVA tedavisi sonrası gelişen oksidatif strese koruduğunu veya azalttığını bulmuşlardır (105).

#### **2.8.2. Vitiligo tedavisinde sıklıkla kullanılan immünomodülatör immünosupresifler**

Oral ve topikal kortikosteroidler, Siklosporin, ACTH, levamizol, siklofosfomid, topikal flourasil, insan plasental ekstre, polipodium lökotoamları dönem dönem bazı aktif ve hızlı yayılan vitiligo hastalarında denenmiştir (121).

##### **2.8.2.1. Topikal/intralezyonel kortikosteroidler**

Topikal kortikosteroidler hastalığın başlangıç dönemlerinde küçük lokal yayımlı haldeyken en fazla tercih edilen ilaçlardır. Hastalığın süresine, lezyonların lokalizasyonuna ve yaygınlık derecesine göre zayıf, orta etkili veya güçlü preparatlar seçilebilir (3,9.143). Genellikle tedaviye inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisindeki gibi güçlü steroidlerle başlayıp zayıf etkili olanlarla idame edilmesi önerilmektedir. Yeni lezyonların tedaviye daha iyi

yanıt verdikleri ve yüzdeki lezyonlarda iyileşmenin daha hızlı olduğu gözlenmiştir (122,137). Yüzdeki iyileşmenin hızlı olmasında UV'nin etkisinin olup olmadığı tartışmalıdır. Çok yaygın vitiligo hastalarında ilk tercih olmasa da vücut yüzeyinin %10'dan azının tutulduğu hastalarda topikal kortikosteroidler ilk basamak tedavi olabilir (121). İstenmeyen olumsuz yan etkilerden sakınmak maksadıyla, güçlü topikal kortikosteroidler çoğunlukla günde bir kez uygulanır (124)

Topikal kortikosteroidler tedavideki etkinliklerini genellikle ilk 2 ayda gösterirler. Tedavide, 2 ay sonunda hiçbir cevap alınmadıysa tedavi kesilmelidir. Eğer tedavi devam edilecekse yan etki açısından her iki ayda bir inceleme gereklidir (109). Topikal kortikosteroid kullanımında en sık karşılaşılan yan etki atrofidir. Bunu yanısıra uygulanan alanda akneiform lezyonlar, hipertrikoz ve telanjiektaziler gelişebilir.(106)

Intralezyonel kortikosteroidler ile yapılmış bir çok çalışmada başarı oranı çok düşük bulunmuştur. Enjeksiyon yerinde ağrı ve deri atrofisine neden olmaları, tedavide ki başarı oranının düşük olması tedavideki yerini kaybetmesini sağlamıştır. Mendel ve arkadaşları triamsinolon asetenoidi 5 mg/ml olacak şekilde 5 olguda 2-3 hafta uygulamışlar ve repigmentasyon oluşmadığını gözlemlemişlerdir. (103-105)

Sonuç olarak topikal kortikosteroidler başlangıç tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır fakat bu tedaviye cevap vermeyen, lokal yan etkiler gelişen veya iyileşme sonrasında nüks gelişen birçok hastada diğer tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (106).

#### **2.8.2.2. Sistemik Kortikosteroidler**

Vitiligonun tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin faydalarını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (104). Özellikle aktif ve hızlı yayılan vitiligo hastalarında ilk tedavi protokolleri arasında yer almaktadır. Steroidler inflamasyon alanlarına inflamatuvar hücre göçünü (migrasyonu) azaltan potent antiinflamatuvar ve immünomodülatör ajanlardır. Aynı zamanda lenfatik

sistemin aktivitesini azaltarak immün sistemi baskılar, immünglobülin ve kompleman konsantrasyonunu azaltır (70).

Sistemik kortikosteroidlerin, yüksek doz pulse tedavi ile bir iki seans, mini pulse rejimler ile birkaç gün ve düşük doz günlük oral tedavi olarak kullanılması ile vitiligonun yayılmasının hızlı bir şekilde durdurulacağı düşünülmektedir. Yayılımın durdurulmasının yanısıra repigmentasyonu indükleyeceği de belirtilmiştir.(108) Sistemik steroid tedavisi alan olgularda UV'nin tedavi etkinliğini arttırdığı, yaz aylarında sistemik steroid tedavisinin kış aylarına göre daha etkili olduğu gözlemlenmiştir (109)

Sistemik steroid tedavisinin yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda veya kontrendike olduğu durumlarda ACTH enjeksiyon şeklinde yapılabilir. Bu tedavinin aktif yeni başlamış vitiligo hastalığında, diğer tedavilere yanıt alınamamış yaygın vitiligolu olgularda tercih edilmesi ve stabil vitiligoda uygulanmaması önerilmektedir. ACTH'nın enjeksiyon şeklinde uygulandığı bir çalışmada hastaların tedaviden fayda gördüğü ve tedavi 2-4 hafta sürdürüldüğünde herhangi bir yan etkiye rastlanmadığı bildirilmiştir (109). Steroid tedavisi bilinen yan etkileri ve riskleri her zaman göz önünde bulundurulurken planlanmalıdır (106).

### **2.8.2.3. Levamizol**

İmidazotiazol grubu bir antihelmintiktir. Genellikle tek doz halinde kullanılır. İmmünsüpresyon etkisinden faydalanılarak vitiligoda da kullanılır. Levamizol bir grup hastada, tek başına veya topikal steroidlerle kombine halde haftada 2 gün 150 mg/gün dozunda kullanılmış ve yayılımı azalttığı görülmüştür (111).

### **2.8.2.4 Metharman F**

Seks steroidleri ve tiroid hormonu karışımından oluşan tabletlerin günde iki kez kullanılır. 1995 yılında Japonya'dan Muto ve ark. jeneralize vitiligo olgularında seks steroidi-tiroid hormonu karışımı olan Metharmon-F

tabletlerden günde 2 kez vererek başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. Repigmentasyon oluşan deriyi histopatolojik olarak incelemişler ve melanosit sayılarında artış ile keratinositler içinde melanin granüllerinin varlığını göstermişlerdir (110).

#### **2.8.2.5. Siklofosfamid ve siklosporin**

Sistemik siklofosfamid ve siklosporinin vitiligo tedavisindeki olguların bir kısmında hastalık aktivitesini baskıladığını ve repigmentasyon sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (106)

#### **2.8.3. Foto (kemo) terapi**

Işığa duyarlandırıcı sistemik psoralenler (5-methoxypsoralen = 5MOP, 8-methoxypsoralen = 8-MOP yada 4,5,8-trimethylpsoralen = TMP) ile UVA'nın birlikte kullanımı olan PUVA kemoterapisi ilk kez 1948 'de Mısırlı El Mofty tarafından kullanılmış ve güncel bir tedavi yöntemi olarak süre gelmektedir. Aktif repigmentasyon için oral fotokemoterapinin, 10 yaşın üzerinde tedavi seçiminde halen altın standart olduğu bildirilmiştir.

5-MOP ile gelişen repigmentasyonda 8 MOP'e benzer cevap oranları alınır. 5-MOP vitiligo tedavisi için daha uygun gibi görünmektedir. Çünkü yan etkiler özellikle de depigmente deriyeye olan fototoksisite daha düşük insidanda ve daha az görülür.(112) Çocuklarda psoralen UVA tedavisine yanıt yetişkinlerden daha iyidir.(107)

##### **2.8.3.1. Topikal PUVA tedavisi**

Psoralenlerin topikal uygulanması ile yapılan bu tedavi vücudun %20'sinden daha azının tutulduğu sınırlı lezyonu olan vitiligo vakaları için uygun bir tedavi seçeneğidir (90). Etkilenmiş alana %0.05-0.1 8-MOP sürülür, 30 dakika sonra hasta uygun bir uzaklıktan artifisyel UVA kaynağına maruz bırakılır. İlk maruziyetin süresi yaklaşık 30 saniye olup bu aşamalı olarak 15-30 sn arttırılarak 10 dakikalık bir süreye ulaşılır. Bu uygulama haftada 2-3 kez yapılır. Normal deri ve gözlerin korunması gereklidir. Daha sonra etkilenen kısım su ve sabunla yıkanır ve güneş ışığından korunmak için bir güneşten

koruyucu krem uygulanır. Lokal bül oluşumu, eritem, kaşıntı, perilezyonel hiperpigmentasyon ve ağrı azaltılabilir yan etkilerdir. Bu tedavinin yararları, total UVA dozunda bir azalmaya bağlı sistemik veya oküler toksisitenin olmamasıdır (116,117).

### **2.8.3.2. Sistemik PUVA tedavisi**

Sistemik PUVA tedavisi topikal PUVA tedavisine direnç gösteren veya yaygınlık oranı vücut alanının %20'nin üzerinde olan hastalarda uygulanır. Vitiligolu hastalar için başlangıç dozu 0.5-1.0 j/cm<sup>2</sup>'dir. Köbner fenomeni riskini azaltmak için belirgin fototoksiteden kaçınılır (10). Uygulama haftada 3-4 seans olacak şekilde yapılır. Oral PUVA tedavisi ile jeneralize olgularda genellikle 1 yıldan az olmamak şartıyla (ortalama 150-200 seans) yüz, boyun, gövde, üst kol ve bacaklarda % 50-67 civarında cevap elde edilmektedir (150). Ülkemizde vitiligoda PUVA tedavisini kullanan Aktaş ve ark. 71 hastada % 56.7 oranında (151), Çolakoğlu ve ark. ise 40 hastada %97.5 oranında başarı bildirmişlerdir (165). Son sıralarda 5-MOP'in, 8-MOP'e göre bulantı ve fototoksitate gibi yan etkilerinin daha az olması ve aynı derecede etkili olması nedeniyle tercih edildiği bildirilmektedir.

5-MOP-PUVA ile tedavi edilen 36 vitiligolu hastada, ortalama 6-10 ay içerisinde %78 oranında repigmentasyon elde edilmiş, diğer psoralenlerin kullanımında olduğu gibi yüz ve gövdedeki lezyonlarda, ekstremitelerin distal bölümlerine göre daha etkin cevap alınmış ve 5-MOP fotokemoterapisinin vitiligoda etkili, güvenli ve faydalı bir tedavi olduğu bildirilmiştir (152). 8-MOP, 5-MOP ve TMP gibi furokumarinler psoralen deriveleridir. Son sıralarda psoralenlerden çeşitli methyl angelicin'ler de araştırılmış ve angelin ile yapılan oral fotokemoterapinin, vitiligoda 8-MOP fotokemoterapisine eşit olduğu, ama daha az fototoksik, mutajenik ve karsinojenik olduğu bildirilmiştir (153). PUVA'nın psoriasis tedavisinde karsinojenik etkileri demonstre edilmiş, ama vitiligo tedavisinden sonra böyle bir etki yayınlanmamıştır. Ancak Buckley ve ark. 1996'da bildirdikleri bir yayında, vitiligolu hastalarında melaninin fotoprotektif etkisinin bulunmadığı vitiligo alanlarında, multipl keratozlar ve skuamöz hücreli karsinoma geliştiğini bildirmişlerdir. 10

cm2'den küçük, izole maküller için endike olabilen topikal PUVA tedavisinde kullanılan 8-MOP ise oldukça fototoksik olup, uygulama sonrası en az 3 gün bu fotosensitivite sürmektedir. (152-154)

Ancak fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, 5-MOP ve 8-MOP benzer düzeyde pigment oluşturmuş ve bu nedenle eritem ve vezikülasyon gibi fototoksik yan etkilerin çok daha nadir olduğu 5-MOP ile yapılan topikal PUVA tedavisinin, vitiligoda tercih edilebileceği bildirilmiştir (155). PUVA ve epidermal otogreftlerin kombine kullanımı son yıllarda ilk seçenek olarak bildirilmektedir. Bu yöntemde PUVA'ya rezistan bölgelerde lokalize, örneğin akral yerleşimli plaklar, greftleme öncesinde sıvı nitrojenle dondurularak alttaki dermisi hasarlamadan epidermisin dermoepidermal bileşkedden ayrılması sağlanır.

Ertesi gün genellikle kalça olarak seçilen verici bölgeden bir vakum pompası ve emici silindirlerden oluşmuş bir aletle negatif basınç uygulanarak elde edilen epidermal otogreftler, alıcı bölgeye nakledilerek sütüre edilir. Bir hafta sonra sütürler alınır ve üç hafta sonra da PUVA tedavisine başlanarak, greftlerden hızla bir lateral pigment yayılımı sağlanır. Komplet repigmentasyon genellikle 60 PUVA seansından sonra tamamlanır (156). Bu kombine tedavinin en önemli avantajları skatris riskinin olmaması, sütür kullanımıyla greftlerin daha başarılı olması, tek başına PUVA tedavisiyle cevap alınamayan bölgelerde de başarılı olması, PUVA ile birlikte kullanıldığından tutulan tüm sahalarda total repigmentasyonun sağlanabilmesi ve hepsinden önemlisi de total UV dozunun 60-90 seans gibi çok bariz bir biçimde azaltılabilmesidir (157). Bu metod Hann ve ark. tarafından da kullanılmış ve stabil, inatçı vitiligo tiplerinde kolay, güvenli, ucuz ve etkin bir tedavi olarak bildirilmiştir. Tek dezavantajı donör sahada bazen depigmentasyon yada Koebner fenomeninin oluşabilmesidir (166).

### **2.8.3.3. PUVASOL Tedavisi**

Solar UVA ile psoralen (PUVASOL) Güneş kaynaklı UVA'nın istendiği durumda bunu kolaylaştırmak için kullanılır. Burada oral veya topikal

Trisoksalen 0.6 mg/kg veya 5 methoksipsoralen 1.2 mg/kg'den tercih edilir ve bunlar güneş ışığına maruziyetten 2-4 saat önce uygulanırlar.(9,116) PUVASOL tedavisi 8-MOP ile de uygulanabilir. Başlangıçta 5 dakika gün ortası güneşinde (sabah 10, öğleden sonra 15 saatleri arası) kalan hastalar için bu süre 5'er dakika artırılarak 30 dakikaya tamamlanır. Haftada 3 kereden fazla uygulanmamalıdır ve hastaların hep aynı saatte güneşe çıkmaları gerekmektedir. Önlem olarak güneş gözlüğü ve güneşten koruyucu krem kullanılmalı ve karaciğer fonksiyon test ölçümleri yapılmalıdır.(1,9)

#### **2.8.3.4. PUVA Banyo Terapi**

Oral yolla psorolanlerin alınmasının kontrendike olduğu durumlarda veya hasta tarafından tolere edilmemesi durumlarında banyo suyuna 0.5 mg/l 8-MOP eklendikten sonra hastaların 20 dakika boyunca suda bekletilmesi sonrasında UVA uygulanması yapılır. Başlangıç dozu deri tipine göre 0.1-0.2 j/cm<sup>2</sup>'dir. Bu yöntemle fototoksite riski azalır (116).

#### **2.8.3.5. Minoksidil PUVA**

Bazı çalışmalarda başka sebeplerle minoxidil kullanan hastaların güneş ışıklarıyla temas eden deri bölgelerinde pigmentasyona sebep olduğu görülmüştür. Bunun üzerine yapılan bazı çalışmalarda topikal minoksidil uygulaması ve PUVA kombinasyonu uygulanan alanların sadece PUVA uygulanan kontrol vitiligo alanlarına oranla daha fazla repigmentasyon geliştirdiği bildirilmiştir.(7)

#### **2.8.3.6. Khellin ve UVA (KUVA)**

Anıni visnaga bitkisinden elde edilen khellin, kimyasal olarak 8-MOP ile ilişkili bir furochromon'dur. Nuklear DNA ile fotokonjugatlar oluşturarak melanositlerde hasarlanma ve bunun ardından gelen reperatif melanosit mitozu ve proliferasyonu ile vitiligoda etkili olmaktadır. Oral veya topikal olarak ya UVA ile veya doğal güneş ile birlikte, bu hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Psoralenlerle kıyaslandığında khellin'in en önemli avantajı fototoksik olmayışı, en az psoralen tedavisi kadar etkili olması ve ev

şartlarında kullanılabilmesidir. Bazı araştırmacılar oral veya topikal khellin ile UV A tedavisi uyguladıkları hastalarında % 57-70 oranında başarı elde etmişler ve bu yöntemi vitiligoda ümit verici bir tedavi olarak tanımlamışlardır.(145) ABD 'lerinde henüz FDA onayı alamamıştır.(146) İn vitro çalışmalar khellin'in UV ışınlarının mutajenik etkisini artırdığını, hatta fareler üzerinde yapılan araştırmalar topikal khellin ve UVA'nın karsinojenik olduğunu, khellin ve güneş ışığının, 8-MOP ve güneş ışığına kıyasla daha da çok karsinojenik olduğunu, böylece risk taşıyan bir tedavi olduğunu belirlemiştir.(149)

### **2.8.3.7. Fenilalanin ve UVA (PAUVA)**

Tirozin prekürsörü olan esansiyel aminoasitlerden L-fenilalanin (LPhe) ile, ardından yapılan UVA ışınlaması, birkaç araştırmacı tarafından uygulanmış, %50 ve % 94 oranında cevaplar elde edilmiştir. Bu otörler L-Phe veya metabolitlerinin UVA tedavisiyle birlikte, melanositleri yada melanozom formasyonunu stimüle ettiğini düşünmüşlerdir. Bu konuda daha sonra yapılan çalışmalardan Rosenbach ve ark. olumlu yanıt alamamışlar. Buna karşılık Siddiqui ve ark. bu tedaviyle %60-70 civarında bir cevap aldıklarını, optimal ilaç dozunun 50 mg/kg/ gün' ün altında olduğunu, daha yüksek dozlarda L-Phe plazma seviyelerinin artmasına rağmen klinik sonuçlarda daha fazla düzelme olmadığını ve vitiligo tedavisinde L-Phe'nin yerinin olduğunu ancak etkinliğinin ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. (149)

### **2.8.3.8. Dar band UVB Fototerapi**

Fototerapide, dar bant ultraviyole B (UVB) (311-313nm) ve geniş bant UVB (290-320nm) tedavileri uygulanmaktadır. Dar bant UVB, sitokinlerin sekresyonunu ve indüksiyonunu inhibe ederek inaktif durumdaki melanositlerin proliferasyonunu ve vitiligo lezyonlarına göçünü sağlar. Başlangıç dozu 0.075 J/cm<sup>2</sup> -0.25 J/ cm<sup>2</sup> arasında değişiklik gösterir (143).

Yapılan birçok çalışmada dar-bant UVB' nin vitiligoda tek başına etkili bir tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir (149). Sitek ve ark.'nın yaptığı çalışmada, vitiligolu hastalarda dar bant UVB tedavisi sonrası, 2 yıllık

izlemde 31 jeneralize vitiligo hastasının %16'sında %75 ve üzeri repigmentasyon sağlanmıştır. Dar bant UVB ve psoralen+UVA (PUVA) tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda dar bant UVB ile daha yüksek repigmentasyon oranları saptanmış ve dar bant UVB ile elde edilen repigmentasyonun daha uzun süre kalıcı olduğu görülmüştür (150). Dar bant UVB tedavisinin PUVA'ya üstünlükleri arasında tedavi süresinin kısa olması, ilaç maliyetinin olmaması ve ilaca bağlı yan etkilerin izlenmemesi sayılabilir. Ayrıca tedavi sonrası ışıktan korunma gereksiniminin olmaması, gebelik, emzirme dönemi ve çocukluk çağında kullanılabilmesi diğer avantajlarıdır. Ancak dar bant UVB'nin karsinogenez riski nedeniyle sınırlı seansta verilebilmesi, bazen tam repigmentasyon sağlanamadan tedavinin kesilmesini gerektirmektedir. Bazen de tedavi bitimini takiben hastalıkta tekrarlama izlenebilmektedir. Tek başına dar bant UVB ve dar bant UVB+topikal katalaz ve süperoksit dismutaz enziminin birlikte kullanımı Yüksel ve ark.'nın (151) yaptığı çalışmada karşılaştırılmış ancak etkinlik açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Hırvatistan'da yapılan benzer bir çalışmada 6 ay boyunca hastalara topikal katalaz ve süperoksit dismutaz enzimi günde iki kez uygulanmış ve haftada üç seans dar bant UVB tedavisi verilmiş, 19 hastanın 11'inde %50 ve üzeri repigmentasyon izlenmiştir. Ancak karşılaştırmalı bir sonuç verilmemiştir (152). Halen UVB tedavisine ait güvenlik aralıkları, tedavi etkinliğinin ne zaman değerlendirilmesi gerektiği ve tedavinin ne zaman kesilmesi veya tedaviye ne kadar devam edilmesi gerektiğine ait bilgiler netlik kazanmamıştır.

#### **2.8.4. Psödokatalaz**

Biyokimyasal ve otositotoksik hipotezlerden yola çıkılarak vitiligoda epidermisdeki hücrel vakuolizasyon ve düşük katalaz seviyesi olmasından dolayı major oksidatif stresin gelişiyor olabileceği düşünülmektedir. Bu hipotezler doğrultusunda katalaz aktivitesinin vitiligo repigmentasyonunu sağlaması mümkündür (171). Henüz çalışma aşamasında olan bir moleküldür.(119)

#### **2.8.5. Excimer Lazer**

Odaklanmış mikrofototerapi UVB ışını gibi lokalize etkilenmiş bir alana yüksek doz ışık sağlama avantajına sahiptir. Uygulama esnasında çevredeki deriye gereksiz maruziyetten kaçınmak gerekir.(121,122)

Excimer lazer ile yapılan bir çalışmada başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Lazer tedavisinin aktif, hızlı yayılım gösteren vitiligonun aksine özellikle stabil dönemdeki vitiligo hastalarında kullanılması önerilmektedir (120).

### **2.8.6. Helium-Neon Lazer**

Yapılan bir çalışmada düşük enerjili Helium Neon lazerin (632.8 nm) metogen salınımını uyarak belirgin şekilde melanosit migrasyonu ve proliferasyonunu stimüle ettiği bulunmuştur. (123)

### **2.8.7. Diğer Topikal ve Oral Tedaviler:**

#### **2.8.7.1. Kalsipotriol**

Vitiligo etiyopatogeneizde suçlanan etkenlerden biride kalsiyum hemostazının tam sağlanamamasıdır. Bu sebeple tedavide topikal kalsipotriol denenmiştir. Son zamanlarda melanositlerde 1,25 dihidroksi vitamin D3 reseptörlerinin gözlemlendiği ve yüksek aktivite ile çalıştığı açıklanmıştır. Ancak bunların melanogenezdeki rolleri tam olarak bulunamamıştır. Topikal kalsipotriol ile sıklıkla marjinal repigmentasyon izlenmiştir. Bu sebeple melanositler üzerinde kemoatraktan etki de oluşturduğu düşünülebilir (125). Topikal kalsipotriol monoterapi şeklinde veya PUVA ile kombine kullanılmış olup iyi sonuçlar elde edilmiştir. (126) Vitiligo tedavisinde PUVA veya dar band UVB'ye kalsipotriol kremin eklenmesi daha iyi sonuçlar gösterilmiştir.

#### **2.8.7.2. Takrolimus ve pimecrolimus**

Deneysel araştırmalarda vitiligo patogenezinde hücrel ve hümoral immün mekanizmaların rol oynadığı gösterildiğinden hastalığın tedavisinde topikal immünomodülatör ilaçlar denenmektedir.(9) Son yıllarda üzerinde en

fazla durulan immünomöduleatör ilaçlardan biri de pimecrolimus ve takrolimustur. Takrolimus T hücre aktivasyonunu baskılayarak ve IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, interferon  $\alpha$ , TNF- $\alpha$  ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engeller Langerhans hücresi, bazofil ve mast hücre fonksiyonlarını düzenler (127). Takrolimus özellikle çocuklarda yan etkilerden dolayı kortikosteroid kullanımını sınırladığı olgularda kullanılabilir. Takrolimus ile en iyi sonuçlar yüz ve boyun bölgelerinde kullanıldığında alınmıştır (128). Uygulama alanında iritan etkilerden dolayı hafif yanma ve batma hissi dışında herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Hastaların kendi kendilerine uygulayabileceği hızlı etkili ve güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (126). Takrolimus uzun süreli kullanımında deride atrofiye yol açmaz. (129) Bu nedenle çocuklarda ve göz kapakları gibi derinin daha ince olduğu alanlarda güvenle kullanılabilir.(129) Bu immünomöduleatör ilacın etkinliği vitiligodaki melanosit hasarının otoimmün hipoteze ait olduğuna dair yeni bir kanıttır. İnsanlarda takrolimusun fotokarsinogenik potansiyeline ait herhangi bir kanıt yoktur. Uzun süreli kullanımda antijen sunan dendritik hücreler ile sağlanan antitümör aktivitesindeki değişikliklerden dolayı tedavi süresince güneşten korunma sağlanmalıdır. (128,129)

### **2.8.7.3. Topikal Prostoglandin Analogu**

Prostoglandin E2'nin (PGE2) deneysel çalışmalarda sıçan derisine uygulandığında melanosit yoğunluğunu arttırdığı ve histolojik çalışmalarda ise melanogenezi uyardığı görülmüştür. Jel formundaki PGE2 27 vitiligolu hastada kullanılmış ve 15'inde tam veya belirgin repigmentasyon izlenmesine rağmen bazı hastalarda perilezyonel hiperpigmentasyon oluşması sebebiyle tedavi kesilmiştir. İlacın irritasyon dışında başka bir yan etkisi izlenmemiştir.(128)

### **2.8.7.4. 5-Florourasil**

Vitiligolu alana dermabrazyon uygulandıktan sonraki 7-10 gün boyunca 5-FU günde 2 kez oklüzyon şeklinde uygulanması durumunda

tedaviye olumlu etkileri gözlenmiştir. 4 haftada repigmentasyon görülmeye başlanır (129). 5-FU'nun hangi mekanizma ile repigmentasyon meydana getirdiği bilinmemektedir. Yan etkileri arasında dermabrazyona bağlı köbnerizasyon ve infeksiyon yer alır. (54)

#### **2.8.7.5. Nitrojen Mustard**

Nitrojen mustardın (Mekloreteamin) uygulama alanında yan etkiye bağlı hiperpigmentasyon yapıcı etkisi iyi bilinmektedir. Bu etkiyi melanositler içindeki melanozomları artırarak yapar. (103)

#### **2.8.8. Cerrahi Tedavi**

Vitiligolu bir hastada kıl folliküllerinde mevcut melanosit rezervuarı tamamen harap olmuşsa, çeşitli medikal tedavi yöntemlerine cevap vermeyecektir. İşte böyle olgularda seçici olmak kaydıyla cerrahi tedavi endikedir. Burada amaç, pigment hücrelerinin biraraya gelip yayılmasıyla oluşacak repigmentasyon sağlayabilmek için, yeni melanosit kaynağını yaratmaktır. Ancak melanosit transplantasyonu yapmak için en önemli şart, melanosit yıkımına yol açan nedenlerin tam olarak inaktif olması, yani depigmente alanın stabil olma gerekliliğidir. Çünkü ancak o zaman yeni melanositler yaşayabilirler. Cerrahi tedavi için hasta seçimi çok önemlidir. Son 2 yıl içerisinde yeni vitiligo lezyonu gelişmeyen hastalarda, medikal tedavinin daha fazla pigmentasyon oluşturamadığı dirençli vitiligo lezyonlarında yapılabilir. İyi bir cerrahi sonuç için seçilen hastalarda köbner fenomeninin negatif olması, genel olarak sağlıklı kanama diyatezi, deri enfeksiyonu ve keloid oluşumuna eğilim öyküsü olmaması ve 12 yaşından büyük olması gerekmektedir. Greftleme işlemini yapmaya karar vermeden önce melanosit transplantasyonuna karşı repigmentasyon cevabının olup olmayacağını saptayabilmek için 4 veya 5 adet 2mmlik minigreftler ile test yapılması tavsiye edilmektedir. Hem verici hem de alıcı bölgenin deri beslenmesinin iyi olduğu atrofi ve skarlaşma görülmeyen alanlardan seçilmesi gerekmektedir. Bu test pigment hücresi transplantasyonuna cevap verebilecek stabil vitiligolu hastaları ayırt etmede güvenilir bir metottür.

Minigreft test ile yapılan aday seçimi, gereksiz işlemleri ortadan kaldırır ve donör ile alıcı bölgelerde başarısız cerrahi girişimlerde meydana gelecek estetik problemler de elimine edilmiş olur. (44) Cerrahi teknikten bağımsız olarak segmental vitiligo cerrahi tedavi için en iyi adaydır.

1) Greftleme: Repigmentasyon amaçlı dört greftleme metodu tanımlanmıştır(45,46).

1. Epidermal emme greftleri

2. İnce Thiersch greftleri

3. Minigreftler

4. İn vitro kültür greftleri

#### **2.8.8.1. Epidermal emme greftleri**

Epidermal membranların ya da epidermal hücre süspansiyonlarının kullanıldığı bir metottur.(127) Özellikle segmental olgularda başarılı bulunmuştur, ancak non-segmental olgularda, örneğin ekstremitte uçlarında cevap yetersizdir.(128) Epidermal greftleme iki aşamalı bir prosedürdür. Alıcı alanda, likid nitrojen ile veya topikal psoralen + UVA ile oluşturulan büller, greftlemeden hemen önce açılarak epidermis ayrılır. Donör alanda, vakum pompasıyla uygulanan negatif basınç ve emme silindirler kullanılarak oluşturulan büller, periferden kesilerek epidermal greftler elde edilir ve alıcı alana yerleştirilir. Son sıralarda ise bu epidermal membranlar tripsinize edilerek hücre süspansiyonları hazırlanmakta ve alıcı alandaki bül açılmadan içine enjekte edilmektedir. (129) Her iki yöntemde de yüzey yapışkan olmayan bir örtüyle kaplanarak 5 gün elastik bandajla kapatılır. Birkaç ay içinde repigmentasyon gerçekleşir, ancak her zaman biraraya karışmış ve komplet değildir (130,149)

### **2.8.8.2. İnce Thiersch greftleri:**

Bu greftleme metodunda dermabrazyon ile donör alandan elde edilen 0.2 mm incelikteki dermoepidermal greftler, aynı yöntemle ve kalınlıkta soyulmuş alıcı depigmente alana nakledilerek non-adeziv bir örtüyle 5 gün süreyle kapatılır. Repigmentasyon greftlemeden kısa bir süre sonra gerçekleşir.(149) Oldukça hızlı, basit ve başarılı bir yöntemdir, ancak % 10 oranında skatris gelişebilir. Bu nedenle araştırmacılar bu riskin ortadan kaldırılabileceği daha ince epitelial sheet greftler kullanarak bu metodu modifiye etmişlerdir. Yine dermabrazyonla fakat özel bir dermatom (Zimmer air dermatome) ile 0.125 mm incelikte, 5-10 cm eninde ve lezyonun gerektirdiği uzunlukta elde ettikleri bu greftleri kullanan Kalın ve ark., el ve parmaklar gibi tedavisi güç alanlarda, skatris oluşturmadan çok iyi sonuçlar elde etmişlerdir.(149,151,152)

### **2.8.8.3. İn vitro kültür greftleri:**

Kronik gidişli bir dermatoz olan vitiligoda, depigmentasyon prosesinin duraksadığı ve akromik defektlerin stabil hale geçtiği dönemde bu tip greftler yararlı olmaktadır. Yüzeysel traşlama biyopsisi ile elde edilen otolog epidermal greftler, H-HEM (Hanks-minimal essential medium) ile 2-3 hafta kültüre edilerek genişletilir ve ml'de  $1.2 \times 10^6$  hücre içeren epidermal hücre süspansiyonları elde edilir. Melanosit içeren bu kültüre implantlar, likid nitrojenle soyulmuş veya dermabraze edilmiş alıcı bölgeye nakledilir ve bir hafta kapatılır. 7-10 günde epitelize olan alanda, 4-6 ay içinde kalıcı bir repigmentasyon gelişir. (149,152) Bir seansta geniş alanların tedavi edilebildiği bu metodu, pek çok otör denemiştir.

Löntz ve ark. 27 stabil veya aktif vitiligolu hastaya yüzeysel bir dermabrazyon ardından otolog kültüre melanosit süspansiyonu, melanosit - keratinosit kültürü veya epidermal sheetler ile tedavi etmişlerdir. Hastalık aktif olsun veya olmasın her 3 metodla da skatris oluşmadan aynı derecede başarı elde etmişlerdir. Ancak saf melanosit süspansiyonları kolay hazırlanması, geniş alanlara uygulanabilmesi ve en iyi kozmetik sonucu

verecek şekilde homojen bir deri rengi oluşturması nedeni ile daha avantajlı bulunmuştur. Transplant alanlarını ultrastrüktürel olarak da incelemişler ve melanositlerin tutulmamış deriye göre biraz daha yüksekte lokalize olması dışında bir farklılık bulamamışlardır. Sonuç olarak bu yöntemin geçerli bir tedavi metodu olduğunu, güvenli ve etkin olduğunu ve konvansiyonel tedavi metodlarına cevap vermeyen hastalarda aktif depigmantasyon olsa bile kullanılabileceğini savunmuşlardır.(52)

Olsson ve ark. da 90 hastada melanositleri kültüre ederek otolog pigment hücreleri transplantasyonunu başarı ile gerçekleştirdiklerini bildirmektedirler. İşlem sonrası artık kalan kültüre melanositleri, ileride gerekirse aynı hasta için kullanmak üzere dondurarak saklamışlardır (cryostorage). 4 hastada 6-12 ay süreyle dondurdukları kültüre melanositleri, 1 hafta yeniden kültüre ederek alıcı bölgeye implante etmişler ve optimal repigmantasyon elde ettikleri için, tedavi sonrası artan melanositleri rutin olarak dondurduklarını bildirmektedirler.(53)

Sonuç olarak invitro kültüre epidermal greftler pek çok otörce kabul görmüş ve günümüzde uygulanmaktadır.

#### **2.8.8.4. Mini Greftleme**

Komplikasyon riski diğer cerrahi tedavi metodlarından daha düşük olduğundan sık tercih sebebidir. Donör alandan sağlanan 1-1.2 mm çaplı minigreftlerin, aynı büyüklükte perforasyonların oluşturulduğu leze alana nakledilmesi işlemidir. İmplantlar birbirlerinden 3-4 mm aralıklı olarak yerleştirildikten sonra. minigreftlerin korunması için micropore gibi bir cerrahi örtüyle 15 gün süreyle kaplanır. örtü açıldıktan sonra yapılan kısa süreli güneş banyolarıyla, herbir minigreft etrafında repigmentasyon oluşur ve 3-6 ay içinde birbiri içine kaynaşırlar Bu tedaviye segmental vitiligo en iyi cevabı verir. (133)

#### **2.8.8.5. Kültürü Edilmemiş Melanosit/Keratinosit Greftlemesi**

Basit, güvenli ve etkili bir tedavidir. Tedavi edilen hastaların %70'inde repigmentasyon sağlanır. CO2 lazer kullanılarak dermabrazyon yapılan vitiligolu deriye melanosit/keratinosit süspansiyonu uygulanmış ve %85-100'e kadar değişen oranlarda cevap alınmıştır. (134)

#### **2.8.8.6. Saç Follikülü Greftlemesi**

Sadece saçlı deride kullanılabilir. Diğer punch greftleme yöntemlerine göre daha az geçerli bir yöntemdir. (131)

#### **2.8.8.7. Mikropigmentasyon tatuaj**

Tatuaj diğer tedavi yöntemlerine rezistan olgularda, alternatif bir yöntem olarak tarif edilmiştir. Dudaklar, ekstremiteler uçları gibi inatçı bölgelerde, demir oksit kullanılarak sabit dermal bir mikropigmentasyon oluşturulan bu metotla, estetik sonuçlar iyidir. Ancak yabancı cisim ve allerjik reaksiyonuna ve Köbner fenomenine dikkat edilmesi vurgulanmaktadır.(55)

#### **2.8.9. Depigmentasyon Tedavisi**

Yaygın tutuluşlarda, diğer alternatif tedavilere dirençli olgularda bir tedavi seçeneğidir.(1.2.4) Bu amaçla hidrokinon monobenzileter'in % 20'lik kremiyle (MBEH), günde 2 kez uygulama ile 2-3 ayda depigmentasyon cevabı başlar ve 9-12 ayda tamamlanır. MBEH tirozinazı kompetitif olarak inhibe eder, melanize melanozomların sayısını azaltır ve melanosit organel lizisine neden olur. Bu tedavi ile en son depigmente olan ve tedavi sonrasında repigmentasyon oluştuğunda repigmentasyonun görüldüğü ilk komponent kıllardır. On ay gibi bir sürede depigmentasyon sağlanır. Ortalama %50 oranında gözlenen kuruluk, yanma kaşıntı ve %14 oranında gözlenen kontakt dermatit gibi yan etkiler kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca depigmente edilen bu hastalar güneş yanıklarına maruz kalabilecekleri için, yüksek SPF / APP içeren opak güneş engelleyiciler ile korunmalıdırlar. Yine

depigmente edilen bu tip hastalar 1 ve diğer vitiligolu hastalar için hem kozmetik kamuflaj amaçlı hem de melanosit yıkımını önlediği söylenen karotenoidlerin (beta- karoten = Soltene). P.O. günde 30-60 mg kullanılması önerilmektedir. MBEH ile elde edilen depigmentasyonun kalıcı olduğu düşünülse de bir güneş yanığı hatta şiddetli güneşe maruziyet sonrası özellikle perifoliküler repigmentasyon görülebilir.

Depigmentasyon sağlamak amacı ile vitiligolu olgularda 694 nm dalga boy Ruby lazer kullanılabilir. Total depigmentasyon hastaların çoğunda meydana gelmektedir. Skar oluşturmazlar. Pahalı ve ağırlı olması nedeniyle lokal anestezi ajan kullanımı gerektirmesi dezavantajlarıdır.(134,135)

#### **2.8.10. Kozmetik Çözümler**

Rahatlıkla görünen bölgelere kozmetik amaçla kamuflaj edici, lezyonu geçici olarak gizleyen kapaticılar kullanılabilir. Sürekli kullanımında sıhhi sakınca olmamakla birlikte dış etkenlere karşı dirençlidirler.(120)

#### **2.8.11. Psikoterapi, Psikiyatrik Tedavi, Yardımcı Tedaviler**

Bu hastalığın psikolojik anlamda yaşam kalitesine olan etkisi çoğu hastada ciddi problemlere yol açmaktadır. Hastalığın sebebi, tedavi seçenekleri, seyri ve bunların sınırlarının açıklanması hastanın durumu daha iyi kabullenmesine fayda sağlar.(23) Psikoterapi ve davranış tedavilerinin standart tedavilerle birlikte uygulanması tedavide başarı oranını artıracaktır. Vitiligolu hastaların sosyal yaşamlarında belirgin bir rahatlama meydana gelecek ve aynı zamanda hastaların özgüvenleri de artacaktır.(133)

#### **2.12. SEYİR VE PROGNOZ**

Vitiligonun başlangıcı sinsidir, hastaların çoğu bahar veya yaz aylarında özellikle güneşe maruz kalan alanlarda tutulan ve tutulmayan deri arasındaki kontrast artışı sonucu bu dönemde depigmente yamalarının farkına varırlar.(10) Hastalığın yaygınlığı ile süresi arasında korelasyon bulunamamıştır. Belkide bu vitiligonun zaman içerisinde artma ve azalma

eğilimini yansıtmaktadır. Ancak genel olarak daha erken yaşta hastalığın başladığı kişilerde daha geniş lezyonlar olma eğilimi vardır.(15)

Vitiligonun seyri öngörülemez; vitiligonun doğal seyri sıklıkla yavaş progresyon şeklindedir, ancak uzun süre stabil kalabilir veya hızlı şekilde ilerleyebilir. Yeni depigmente maküllerin görülmesi ile daha yaygın hale gelebilir veya önceden var olan lezyonların merkezden periferde genişlemesi şeklinde veya her iki şekilde de birlikte olabilir.(10) En yaygın seyir mevcut maküllerin yavaş yavaş yaygınlaşması ve yenilerinin periyodik gelişimidir. Bir hafta hatta birkaç gün içinde gelişerek tüm vücut tutulumun görüldüğü vakalar da bildirilmiştir. Vitiligoda spontan repigmentasyon sık değildir ve güneşe maruz kalan alanlarda hastaların %10-20'sinde bildirilmiştir.(9)

Vitiligoda repigmentasyon kıl folliküllerindeki DOPA negatif amelanotik melanositlerin bir nedenle aktive olarak çoğalması, melanin üretmesi ve diğer depigmente alanlara göçüyle başlamaktadır. (9).Vitiligoda perifolliküler repigmentasyon paterni dışında diffüz, marjinal ve kombine paternler de görülebilir. Topikal uygulanan ilaçların melanositler üzerinde oluşturdukları kemoatraksiyon ile de çevredeki sağlıklı deriden migrasyon olduğu düşünülebilir, marjinal repigmentasyon bu görüşle açıklanabilir. Repigmentasyon diffüz olarak başlarsa hızının perifolliküler patternden çok daha fazla olduğu görülmüştür ancak perifolliküler repigmentasyonun (%91.7) diffüz formdan (%58.7) çok daha stabil olduğu dikkat çekmiştir. Pigmenti tutabilme yeteneği uyarının kaynağı ve aktivasyon bölgesi ile ilgilidir.(129) Eğer hastalık birkaç yıldır mevcutsa veya akral tutulum hakim ise, ne spontan repigmentasyon ne de tedaviye yanıt pek olası değildir. Atopik dermatitli hastalarda vitiligo dirençli ve şiddetlidir.3 Segmental vitiligo genellikle çok stabildir. Farklılaşma periyodu sıklıkla bir yıldan kısadır ve anlamlı spontan repigmentasyon nadirdir. Fokal vitiligo bir süre stabil olmasına rağmen jeneralize vitiligo öncüsü de olabilir.(1)

Vitiligoda hastalığın aktivitesi ile ilgili klinik değerlendirme konusunda bir fikir birliği ve geçerli skorlama sistemi yoktur. Gerek aktif gerekse stabil vitiligo için yapılan tanımlamalar evrensel olarak kabul görmemiştir. Vitiligoda

iyi prognostik faktörler: yüz, boyun, göğüs, kollar ve bacaklarda lokalize lezyonların varlığıdır. Kötü prognostik faktörler; lezyonların yaygın olması, mukozal tutulum olması, el ve ayak parmaklarında lezyon lokalizasyonunun olmasıdır.(2)

Güneşten koruyucular köbnerizasyona neden olabilecek güneş yanığı reaksiyonlarından koruma sağlar. Opak güneşten koruyucular özellikle SPF 30'un üzerinde olanlar çinko oksit, titanyum dioksit içerenler bu amaç için en uygun olanlardır. Kimyasal koruyucularda kullanılabilir. Kimyasal koruyucular [paraamino benzoik asit (PABA), PABA esterleri, sinamatlar ve salisilatları] içerenler UVA'ya karşıkoruyucu özelliğe sahip değildirler. Çinko oksit, titanyum dioksit, talk, kaolin ve kalamın içerenler UVA'ya karşıetkili olanlardır. Ancak bu etken maddeleri içerenlerin kozmetik açıdan kullanımı güçtür. Kahverengi, demir dioksit kullanımı vitiligolu olgular için hem koruyucu hem de kapatıcı özellikte topikal preparatların yapımına olanak sağlamıştır. Ayrıca psoralen ile foto duyarlandırıcı diğer ajanlardan kullanan olguların ev ve araba içinde UVA'ya maruz kaldığı hatırlatılmalı, normal kullanımın daha üzerinde koruma faktörlü ve UVA koruyucusu da içeren preparatlar önerilmelidir.(75)

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Dermatoloji Servisine Temmuz 2014 ile Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran 52 vitiligo tanısı almış hasta ile 52 vitiligo tanısı olmayan ve başka şikayetler ile başvuran yaşları 5-77 arasında değişen toplam 104 hasta dahil edildi. Çalışmanın etik kurul onayı yerel etik kuruldan alınmıştır.

Değerlendirilen hastaların ayrıntılı anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı ve Wood ışığı muayenesi ile vitiligo tanısı kesinleştirildi. Prospektif olarak çalışmaya alınan hastalara yapılacak işlemler hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alındı .

Hastalar yaş, cinsiyet, vitiligonun klinik tipleri, hastalık başlangıç yaşı, hastalığın süresi, ailede vitiligo anamnezi, hastalık başlamadan önceki stres varlığı, birlikte diğer otoimmün sistemik ve deri hastalıkları varlığı, Köbner fenomeni varlığı yönünden ayrıntılı bir şekilde sorgulandı.

Çalışma kapsamında tüm hastalarımızdan ayrıntılı labaratuvar testleri istendi. Hastaların takibinde istenen rutin tetkikler için alınan kanların artan kalan kısmından eritrosit içi çinko seviyeleri çalışıldı. Vitiligo tanısı olan hastalarla kontrol grubu hastaların tetkikleri GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya Servisinde analiz edildi.

Veriler SPSS 15.0 programında değerlendirildi, T-Test ve Mann-Whitney Testi istatistik metodları ile analiz edildi.

### 3.1 Eritrosit İçi Çinko Ölçümü

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun normal istenen tetkiklerine ek olarak arda kalan kanları sadece K3 EDTA katkı maddesi içeren vacutainer kan örnekleme tüpleri içine alınmıştır. Kan verme işlemi sabah saat 08:00-10:00 arası açlık durumunda gerçekleşmiştir.

K3 EDTA katkı madde içeren tüplere alınan kandan hemoglobin seviyeleri Abbot Safir hematoloji analiz yöntemi ile özel ticari kitler (Abbott Laboratories, Abbot Park , İL, USA) kullanılarak ölçülmüştür.

Alınan örnekler İlave madde olmadan 0,2M nitrik asit 4 kez seyreltilerek, daha sonra emme spektrofotometrik tekniği ( 1487, 1979 , Clin Chem 25 ) kullanarak, bir atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Perkin Elmer AAnalyst 800 , Perkin Elmer Inc , MA , ABD) ile çinko ölçümleri yapılmıştır. EZ düzeylerinin birim mikrogram Zn / gr Hb olarak ifade edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamızda yaşları 7 ile 77 (ortalama 27.2) arasında değişen 20(%38 )'i kadın, 32(%62)'i erkek toplam 52 vitiligo tanısı alan hasta ve yaşları 10 ile 61 arasında değişen 18(%34 )'i kadın, 34(%66)'i erkek toplam 52 kontrol grubu (vitiligo ve atopik dermatit tanısı almayan) değerlendirildi. Vitiligo hasta grubunun yaş ortalaması 27.12, kontrol grubunun yaş ortalaması 24.48 olarak ölçüldü. Çalışmaya alınan hastave kontrol grubunun yaş ortalaması 25.76 olarak hesaplandı. Grupların yaş dağılımı gruplar arası istatistiksel ölçümlerde dengeli olarak değerlendirildi.

Çalışma kapsamına alınan hastaların hastalıklarının başlangıç yaşı en erken 4, en geç 57 yaşlar arasında saptanmış olup ortalama başlangıç yaşı 19 olarak bulundu. Olguların hastalıklarının başlangıç yaşı erkeklerde 18 , kadınlarda 21 olarak saptandı . Erkek hastalarda hastalık başlangıç yaşını daha erken saptamamıza rağmen fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p= 0.7).

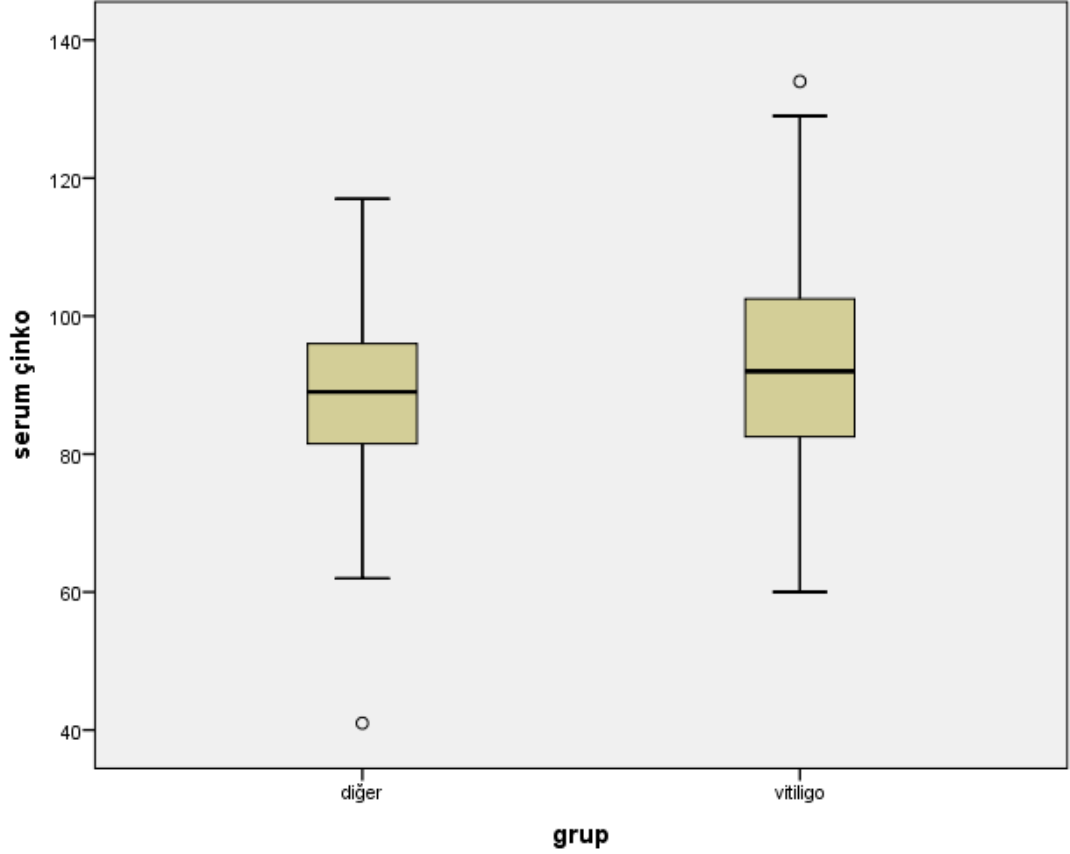
Çalışma kapsamına alınan olguların 18(%34)'u lokalize, 34(%66)'u ise jeneralize tipte idi.

Çalışma kapsamına alınan olguların hastalıkları nın ortalama süresi 5.2 yıl idi. Erkeklerde bu süre ortalama 8 yıl iken kadınlarda ortalama hastalık süresi 3 yıl olarak saptandı .

Yapılan analizlerde serum çinko düzeyi kontrol grup için  $88,94 \pm 13,43$ [41-117] (standart sapma:13) vitiligo grubunda  $92,84 \pm 15,51$  [60-134] (standart sapma:16) aralığında dağılmaktadır. Vitiligo grubundaki %4,4 oranındaki artış izlenmesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,15). Serum çinko düzeyi ile HTC, HB ve Mg/dl arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu sırası ile  $r=0,26$   $p=0,005$ ;  $r=0,41$   $p=0,0001$ ;  $r=0,24$   $p=0,012$ ). (Bağımsız gruplarda t test ile istatistiksel analiz yapılmıştır)

Vitiligo grubu içerisinde generalize ve lokalize grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında serum çinko düzeyi lokalize grup için  $91,65 \pm 14,43$ [60-127] (standart sapma:15) generalize grubunda  $93,84 \pm 16,41$

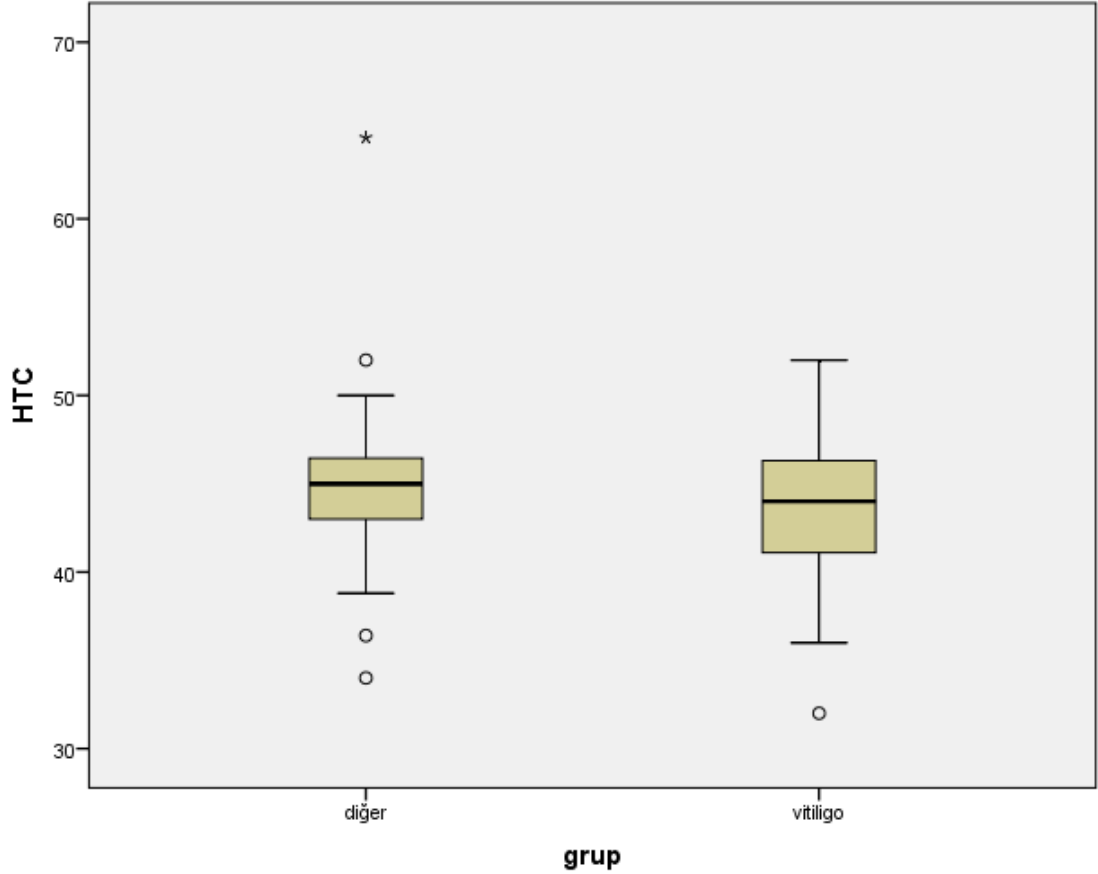
[65-134] (standart sapma:17) aralığında dağılmaktadır. Vitiligo grup içi serum çinko değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grafikselle gösteri şekli şekil 14'tir



Şekil 14 Serum çinko seviyelerinin vitiligo hastaları ve kontrol grubu hastalarında karşılaştırılması

HTC diğer grup için  $44,76 \pm 4,11$  [34-64,6] (standart sapma:4) vitiligo grubunda  $43,97 \pm 4,13$  [32-52] (standart sapma:4) aralığında dağılmaktadır. Vitiligo grubundaki %1,7 oranındaki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,61$ ). Grafikselle gösteri şekli şekil 15'tir. (Mann-Whitney U testi ile istatistiksel analiz yapılmıştır)

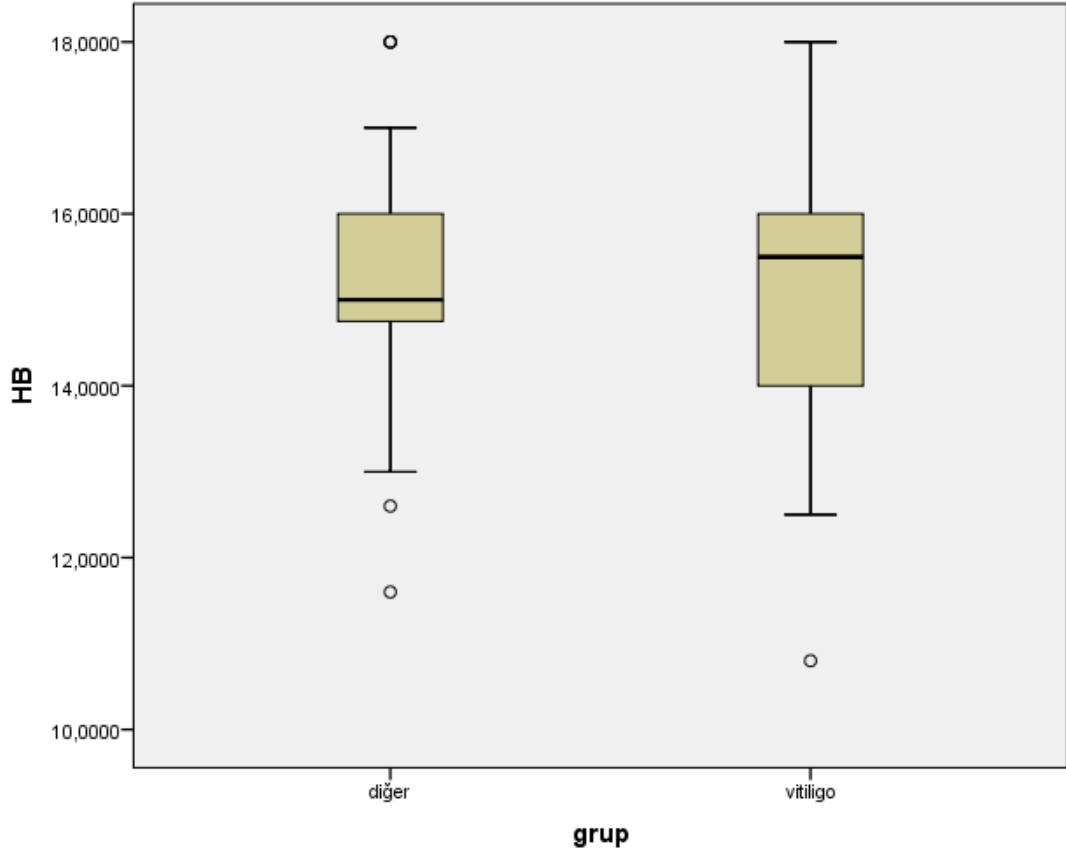
Vitiligo grubu içerisinde generalize ve lokalize grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında HTC düzeyi lokalize grup için  $44.65 \pm 4.43$  [33-50] (standart sapma:4) generalize grubunda  $43,84 \pm 4,61$  [32-52] (standart sapma:5) aralığında dağılmaktadır. Vitiligo grup içi htc değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil 15 Hematokrit (HTC) seviyelerinin vitiligo hastaları ve kontrol grubu hastalarında karşılaştırılması

HB diğer grup için  $15,32 \pm 1,29$  [11,6-18] (standart sapma:1.29) vitiligo grubunda  $15,16 \pm 1,54$  [10,8-18] (standart sapma:1.54) aralığında dağılmaktadır. Gruplara arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,56$ ). Grafiksel gösteri şekli şekil 16 dadır. (Bağımsız gruplarda t test ile istatistiksel analiz yapılmıştır)

Vitiligo grubu içerisinde generalize ve lokalize grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında Hb düzeyi lokalize grup için  $16.57 \pm 1.53$  [13,3-18] (standart sapma:1,65) generalize grubunda  $14.8 \pm 1.33$  [10,8-17] (standart sapma:1,5) aralığında dağılmaktadır. Generalize Vitiligo grubundaki %1,7 oranındaki artış izlenmesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,25$ )

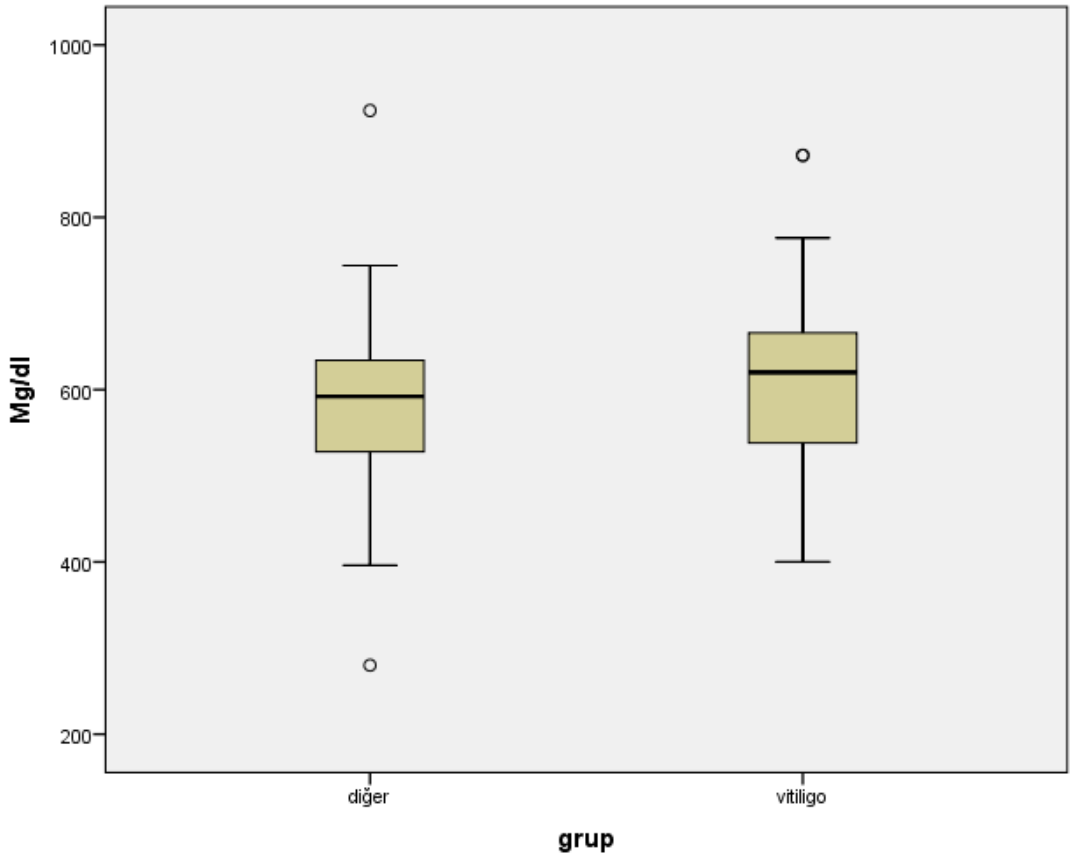


Şekil 16 Hemogloblin seviyelerinin vitiligo hastaları ve kontrol grubu hastalarında karşılaştırılması

Eritrosit içi çinko değerinin Mg/dl olarak hesaplandığı değerler kontrol grubu için  $581,24 \pm 95,48$  [280-924] (standart sapma:95.48) vitiligo grubunda  $602,12 \pm 107,89$  [400-872] (standart sapma:107.89) aralığında dağılmaktadır. Vitiligo grubundaki %0.7 artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,27$ ).

Grafiksel gösteri şekli şekil 17 dedir. (Mann Whitnet U test ile istatiksels analiz yapılmıştır)

Vitiligo grubu içerisinde generalize ve lokalize grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında eritrosit içi çinko düzeyi lokalize grup için  $610,25 \pm 96,92$  [400-872] (standart sapma:97) generalize grubunda  $592,25 \pm 99,29$  [390-865] (standart sapma:100) aralığında dağılmaktadır. Generalize Vitiligo grubundaki %0,4 oranındaki azalma izlenmesine rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,05$ )



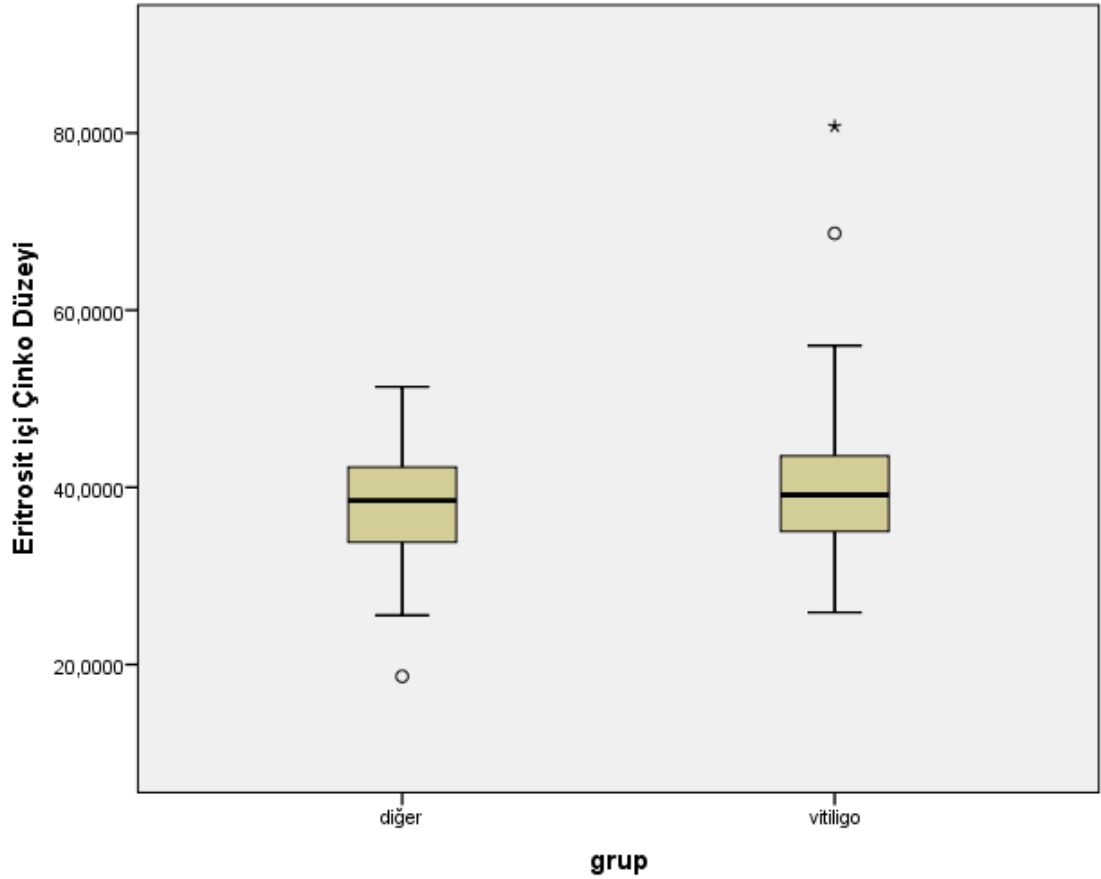
Şekil 17 Eritrosit içi çinko değerinin Mg/dl seviyelerinin vitiligo hastaları ve kontrol grubu hastalarında karşılaştırılması

Eritrosit içi çinko değerinin Mg/HB olarak hesaplandığı değerler kontrol grubu için  $38,08 \pm 6,13$  [18,67-51,33] (standart sapma:6.13) vitiligo grubunda  $40,22 \pm 9,54$  [25,88-80,74] (standart sapma:7.88) aralığında dağılmaktadır.

Vitiligo grubundaki %0.5 artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,38$ ). Grafiksel gösteri şekli şekil 17 dedir. (Mann Whitnet U test ile istatistiksel analiz yapılmıştır)

Vitiligo grubu içerisinde generalize ve lokalize grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında Eritrosit içi çinko değerinin Mg/HB olarak hesaplandığı değerler lokalize grup için  $41,52 \pm 8,54$  [25,88-78,6] (standart sapma:8) generalize grubunda  $39,22 \pm 10,32$  [26,22-80,74] (standart sapma:10,32) aralığında dağılmaktadır. Generalize Vitiligo grubundaki %0,55 oranındaki azalma izlenmesine rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,15$ )

Kontrol grubuna göre vitiligo olan hastaların eritrosit içi çinko düzeyi model-veri uyumunun yeterli düzeydedir ( $p=0,32$ ; Hosmer and Lemeshow test). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber 1,03 kat (0,99-1,09) arttırıcı risk faktörüdür.



Şekil 18 Eritrosit içi çinko değerinin Mg/HB seviyelerinin vitiligo hastaları ve kontrol grubu hastalarında karşılaştırılması

Serum çinko düzeyi ile HTC, HB ve Mg/dl arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

	Diğer		Vitiligo		p	Toplam	
serum çinko	88,94±13,43	[41-117]	92,84±15,51	[60-134]	0,15*	90,68±14,47	[41-134]
HTC	44,76±4,11	[34-64,6]	43,97±4,13	[32-52]	0,61**	44,41±4,12	[32-64,6]
HB	15,32±1,29	[11,6-18]	15,16±1,54	[10,8-18]	0,56*	15,25±1,4	[10,8-18]
Mg/dl	581,24±95,48	[280-924]	602,12±107,89	[400-872]	0,27**	590,58±101,3	[280-924]
V8	38,08±6,13	[18,67-51,33]	40,22±9,54	[25,88-80,74]	0,38**	39,04±7,88	[18,67-80,74]

Tablo 3 İstatiksel veri değerleri

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada hangi analizlerin uygulanacağını belirlemek için kolmogorov simirnov testi ve grafiksel gösterimlere bakıldı. Bağımsız gruplarda t test, Mann Whitney U test, lojistik regresyon analizi ve korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi. Analiz ve grafikler için IBMSPSS 22.0 (trial version) ve Microsoft Excel 2010 kullanıldı.



## TARTIŞMA

Vitiligo, deriye renk veren melanin pigmenti ve melanositlerin fonksiyon kaybı sonucu deride renk açılması ile karakterize bir pigmentasyon bozukluğudur (1). Vitiligo cinsiyet, ırk, mezhep, yaş ve bölge farkı gözetmeksizin her yerde görülebilmektedir. İnsidansı değişiklik gösterse de (%0.14-8.8) olası insidansı %1-2 arasındadır.(1) Ülkemizde çeşitli araştırmalarda da insidansı bu sonuca yakın bulmuşlardır.

Her iki cinsiyet hastalıktan eşit oranda etkilenir, ancak bazı çalışmalarda kadın hastaların erkeklere göre daha fazla olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda değerlendirmeye alınan 52 hastanın 20(%38 )'i kadın, 32(%62)'i erkekti . İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen kliniğimize başvuran ve çalışma kapsamına aldığımız hastalarda erkek baskınlığı saptandı . Kontrol grubu oluşturulurken bu oran dikkate alındı. Çalışmamızdaki erkek baskınlığının nedeninin askeri hastane olmamızdan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Hastalığın başlangıcı herhangi bir yaşta olabilir.(1) Vitiligolu hastaların yarısından fazlasında hastalık ilk iki dekatta başlar. Hann ve arkadaş ları nın yaptıkları bir çalışmada 87'si erkek 121'i kadın olmak üzere 208 segmental vitiligolu hasta incelenmiş ve %41.3'ünde hastalığın ilk 9 yaşta, %28.4'ünde ise 10-19 yaşlar arasında başladığı tespit edilmiştir.(6) Handa ve arkadaş ları ise 625 çocuk hasta ile yaptıkları başka bir çalışmada hastalığın ortalama başlangıç yaşını 6.2 yıl olarak bildirmişlerdir.(167) Bizim çalışmamızda hastaların hastalıklarının başlangıç yaşı en erken 4, en geç 57 yaşlar arasında saptanmış olup ortalama başlangıç yaşı 19 olarak bulundu. Olguların hastalıklarının başlangıç yaşı erkeklerde 18 , kadınlarda 21 olarak saptandı. Erkek hastalarda hastalık başlangıç yaşını daha erken saptamamıza rağmen fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p= 0.7). Çalışmaya alınan hastalar arasında konjenital vitiligolu hasta saptanmadı. Literatürde konjenital vitiligo saptanan çalışmaların olmasına rağmen bizim çalışmamızda konjenital vitiligo olgusu izlenmedi.

Çalışma kapsamına alınan olguların hastalıklarının ortalama süresi 5.2 yıl idi. Erkeklerde bu süre ortalama 8 yıl iken kadınlarda ortalama hastalık süresi 3 yıl olarak saptandı .

Vitiligo yerleşim ve büyüklüğüne göre 3'e ayrılır: Generalize, lokalize ve üniversal vitiligo (4-6,10,11,16,22,25) En sık görülen vitiligo tipidir (10,16,17,22). Depigmente maküller dağınık dağılımlı, yaygın ve genellikle de simetriktir. En sık yüz, göğüs üst kısmı, el sırtları, lumbosakral, aksillar ve inguinal bölgeler tutulur. Vitiligonun bu tipinde Köbner fenomeni gözlenebilmektedir. Bizim çalışmamızda da vitiligo hastalarının 18(%34)'u lokalize, 34(%66)'u ise jeneralize tipte idi. Jeneralize vitiligo hastalarımızda koebner fenomeni 8( %23) lokalize grupta 4(%22) olarak kendi gruplarındaki oranları eşit olarak değerlendirildi. Bu durum diğer literatür bilgilerine göre farklılık oluştursada çalışma örneklemezinin az olması sebebiyle anlamlı bir bulgu olmayacağı düşünülmektedir.

Vitiligonun patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Tam gelişmiş vitiligo maküllerinde melanositlerin bulunmaması nedeniyle melanosit destrüksiyonuna yol açabilecek mekanizmalar üzerinde durulmuştur. Son zamanlara kadar üç ana teori kabul görmekteydi. Bunlar otoimmün, nöral, otositotoksik ve biyokimyasal hipotezlerdir.

Vitiligo en popüler olan otoimmün teoridir (18,20). Bu teori melanosit yıkımının humoral ve hücresele immünitelerdeki değişimler sonucunda oluştuğu bilinmektedir(18). Vitiligonun otoimmün hastalıklarla birlikteliği iyi bilinmektedir. Vitiligo, Addison hastalığı, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları özellikle de Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığıyla birliktelik gösterir.

Otoimmün patogeneze ait en önemli kanıt vitiligolu hastalarda dolanan otoantikörlerin gösterilmesidir (2). Vitiligo antikörlerinin, pigment hücrelerinin yıkımı sonucu mu ortaya çıktığı yoksa bu antikörlerin mi pigment hücrelerinin yıkımına neden olduğu sorusu bilinmemektedir (12). Bu antikörlerin hastalığın ilerlemesinde önemli olduğu düşünülmektedir, çünkü bunların invitro şartlar altında melanositlere sitotoksik etkili olduğu bulunmuştur

(23,24). Antimelanosit antikorların varlığının depigmente derinin aktivitesi ile birlikte olduğu saptanmıştır (25,26). Yapılan çalışmalar vitiligoda melanositlere karşı spesifik antikorların saptanmasına odaklanmıştır. Dikkat çeken melanositler için spesifik proteinler ile reaksiyon veren antikordur.

Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz otoimmün kaynaklı vitiligo oranı literatürlerde bildirilen oranların altındaydı. Bunun sebebi bizim araştırdığımız otoantikör sayısının az olması, hastaların şikayetlerine yönelik diğer otoantikörler istendiğinden dolayı hastaların anamnezlerinde bir şikayet olmaması durumunda istenmemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Vitiligoda nöral teori, ilk olarak stres ve şiddetli emosyonel travmanın, hastalığı tetiklediği gözlenerek ortaya konulmuştur (17). Melanositlerin kökenini nöral yarıktan alması, dermatomal vitiligo olgularının varlığı, sinir hasarı görülen vücut alanlarında lezyonların bulunmaması, nörofibromatozis ve tüberoskleroz gibi nörodisplazilerde hiperpigmente ve hipopigmente lezyonların varlığı, depigmente lezyonlardaki melanositlerin sinir sonlanmaları ile yakın ilişkisi, vitiligo lezyonlarında adrenerjik aktiviteyi gösteren terleme ve vazokonstriksiyon artışı bu teoriyi destekleyen ana bulgulardır(6,23). Bizim çalışmamızda altta yatan stres vb psikojenik etkenler öğrenilmeye çalışıldı. Tüm vitiligo hastalarımızda lezyonların psikolojik duruma olumsuz etki ettiği görüldü. Stress, depresyon vb gibi psikolojik etkenlerden dolayı kendi ifadelerine vitiligo gelişen hastalarımızın sayısı 4 (%8) idi. Etiyolojik araştırmalarda herhangi bir etken bulunmayan bu 4 hastada kısır bir döngü olarak stress, depresyonun lezyonları arttırdığı ve artan lezyonlardan dolayı psikolojik durumun bozulduğu ifade edildi. Bu 4 hastamızın tutulum alanları diğer hastalarımıza göre daha fazla olarak değerlendirildi.

Bir diğer teori otositotoksik ve biyokimyasal teoridir. Vitiligoda melanin sentez aşamasının toksik ara ürünleri veya metabolitleri elimine eden kontrol mekanizmayı kaybetmişlerdir (1). Çok sayıda melanin prekürsörünün toksik potansiyeli iyi bilinmektedir. Vitiligolu olgularda, artmış melanosit aktivasyonu

varlığında, melanin üretimi süresince ortaya çıkan toksik ara maddelere bağlı olarak melanositlerin yıkılması, otositotoksik teori olarak adlandırılır.

Melaninler metal iyonları için yüksek bir afiniteye sahiptirler; Bu nedenle, örneğin bakır, çinko ve demir gibi bazı metal iyonları, melanin sentezinde yer alan pigmentli dokularda yüksek seviyelerde bulundu. Melanosit dejenerasyonu aktif vitiligolu hastalarda daha fazladır, bu yüzden örneğin bakır, çinko ve demir gibi bazı metal iyonlarının serum düzeyi daha yüksek olabilmektedir.

Çeşitli çalışmalarda çinkonun aşağıdaki mekanizmaları ile vitiligo tedavisinde önemli rolü olduğu düşünülür.

1. Çinko, potansiyel anti-apoptotik bir faktördür, melanosit apoptozu vitiligoda olası bir mekanizma olarak önerilmiştir. Bu nedenle, çinko, melanosit apoptozinin önlenmesine ile vitiligo kontrol etmek mümkün olabilir.

2. Çinko ve diğer eser elementler antioksidan savunma sisteminde önemli rol oynar. vitiligo patogenezinde ilişkin teorilerden biri melanosit yıkımına yol açan oksidatif streştir. Bu nedenle, çinko serbest radikal üretimini inhibe ederek vitiligoyu kontrol edebilir.

3. Çinko melanosentez sürecinde önemli bir rol oynayan eser elementlerden biridir. Dolayısıyla, çinko vitiliginous lezyonların melanin sentezinde etkili olabilir.

4. Bazı çalışmalar, vitiligoda apoptoz sebebiyle periferik kanda mononükleer hücrelerinin yüzdesinde önemli bir artış göstermiştir. Diğer taraftan, toksik bileşiklerin birikimi, vitiligoya katkıda bulunabilir. Çinko bu süreci geriletebilir.

5. Çinko eksikliği hücre-aracılı bağışıklığın nonspesifik bastırılmasıyla ilgili birçok faktörden biridir. Dolayısıyla, çinko muhtemel Enfektif ve vitiligo gelişmesinde katkıda bulunan diğer etkenlere karşı hücrel bağışıklık sistemini uyarabilir.

6. Çinko sığırlarda yapılan bir çalışmada  $\alpha$ -melanosit hormon sentezi ve salınımında bir rolü olduğu görülmüştür. Bu nedenle, çinko, bu hormonun salınımı yoluyla insan melanin sentezinde etkili olabilir.

7. ZAG, normal ve malign melanositlerden melanin üretimini düzenler bu nedenle çinkonun tedavide faydalı olabileceği değerlendirilmektedir.(143-147)

Biz çalışmamızda vitiligonun etyopatogenezinde çinkonun rol oynayıp oynamadığını görmek için vücut çinko düzeylerini serum çinko seviyesine göre daha iyi yansıtan hafif bir çinko eksikliğini veya fonksiyon eksikliğini daha iyi yansıtan Hücre içi çinko düzeylerini ve serum çinko seviyelerini araştırdık.

Molokhia ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada vitiligolu hastalarda ve kontrol hastalarında serum çinko seviyeleri ile yaptıkları bir araştırmada serum çinko seviyelerinin vitiligolu hastalarda daha düşük olduğunu izlemişler fakat vitiligo etyopatogenezi ile bağlantı kuramamışlar. (168) Yine Taştan ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada vitiligolu hastalarla kontrol grubu hastalarının çinko seviyelerine bakmışlar ve iki grup arasında bir fark görememişler. (169) Bizim yaptığımız çalışmada da hastaların hem serum çinko seviyeleri hemde eritrosit içi çinko seviyeleri arasında istatistiksel açıdan bir fark izlenmemiştir.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan otoimmün tiroid hastalığı (otoimmün tiroid antikorları pozitif olan hastalar) 8 (%26) hastada saptandı ve otoimmün tiroid hastalığı saptanan hastaların serbest T3, serbest T4 ve TSH değerleri normal değerler içindeydi. Otoimmün tiroid hastalığını vitiligolu olgularda literatüre uygun oranlarda gözledik. Kontrol grubunda otoimmün tiroid hastalığı izlenmedi.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan jeneralize hastalığı olanların 9(%26.4)'inde, lokalize hastalığı olanların ise 4(%22.2)'ünde otoimmün tiroid hastalığı bulundu. Çalışmamızda diğer literatürleri destekler şekilde

jeneralize tip vitiligoda daha fazla otoimmün tiroid hastalığı saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.25$ ).

Çalışma kapsamına alınan hastaların 12(%23)'unda vitamin B12 eksikliği saptandı.Kontrol grubu hastalarının 10(%19.2)'unda da vitamin B12 eksikliği saptanması vitiligoda etyolojiye direkt etki gösterdiğine dair net delil olarak değerlendirilmedi. Çalışma grubunda ve kontrol grubunda pernisiyoz anemi hastası izlenmedi. Literatür bilgilerinde de vitiligoda eşit oranda vitamin B12 eksikliğinin izlenmesi vitamin B12 nin vitiligo etyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürse bile bu birlikteliği gösterecek ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan istenen diğer tetkikler (Hb,Htc, Ferritin değerleri) diğer literatür bilgileriyle değişkenlik göstermemiştir.

Bazı İnflamatuar değişiklikler, oksidatif strese bağlı hücre içi değişimler hücre içinde çinko hemostazının bozulması sonucu oluşabilir. Hücre içi çinko konsantrasyonu çok özel ve karmaşık sistemler tarafından düzenlenmektedir. Hücre fonksiyonları ,çinko taşıyıcıları ve çinko bağlayıcı moleküller tarafından kontrol edilir . ZRT / IRT - benzeri protein ( ZIP ) sitoplazma ve hücre membranında bulunur. Hücreler arası transfer ve plasmadan taşınma işlemlerini kontrol eder.

Zar yapısı veya bu protein yapıdaki taşıyıcılarda oluşan bir defekt hücrenin içinde düşük çinko düzeylerinin nedeni olarak düşünülebilir. Bunlardaki defekt olması durumunda serum plasmada çinko seviyesi normal veya yüksek olsa bile asıl metabolik işlemlerin meydana geldiği intrasellüler alana çinko taşınmadığından işlevsel patolojiler ortaya çıkabilir. Bu problemle ilgili , hücre zarı taşıma proteini fonksiyonları ve düzeyleri ile ilgili araştırmalar vitiligo etiyopatogenezini anlamak için yardımcı olabilir ve spesifik tedavi yöntemleri geliştirmeyi kolaylaştırabilir.

Bu nedenle , bu çalışmada daha spesifik bir yöntemle çinkonun vitiligo üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını belirlemek için bir hücreiçi çinko düzeyi örneği olarak eritrosit içi çinko düzeylerinin araştırılmıştır.

Çinko serum konsantrasyonu enfeksiyon, stres , hormonal değişiklikler , albümin düzeyi ve büyüme oranı gibi faktörlerden etkilenerek düşük olarak ölçülebilir. İntrasellüler çinko düzeyi, serum çinko düzeyine göre hafif etkileşimleri bile gösterebilmektedir. Çinko esansiyel bir eser elementtir. Literatürde vitiligo hastalarında eritrosit içi çinko düzeyleri hakkında yapılmış olan bir araştırmaya rastlamadık.

Yaptığımız çalışmada her ne kadar eritrosit içi çinko ve serum çinko seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmasa da, etyolojideki olası rolünün daha iyi değerlendirilmesi amacıyla vitiligo ile çinko arasındaki ilişkinin daha iyi değerlendirilmesi amacıyla daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Saç dökülmesinin etyolojisinde yıllarca çinko suçlanmış, en son yapılan çalışmalarda serum çinko seviyesinin normal olması üzerine doku içi çinko seviyeleri üzerine araştırmalarını yoğunlaştırmışlardır. Yapılan çalışmalar özellikle saç içi çinko seviyeleri ve saçlı derideki çinko seviyelerine yönelmiştir. Saç analizlerinde çinko eksikliği saptanması çinkonun saç gelişimi için gerekli bir element olduğunu ortaya koymuştur. Vitiligoda lezyonlu bölgede biyopsi alınarak intralezyonel çinko bakılması veya daha az invazif bir yöntem olarak tutulum gösteren bölgeler üzerinde ki beyazlayan saç kıl içi çinko analizi yöntemiyle vitiligo ile çinko arasındaki ilişki daha net olarak değerlendirilebilir.

## SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 52 vitiligo tanısı almış hastanın 20(%38 )'i kadın, 32(%62)'i erkekti, 52 kişilik kontrol grubunun ise 18(%34 )'i kadın, 34(%66)'i erkekti.
2. Vitiligo hasta grubunun yaş ortalaması 27.12, kontrol grubunun yaş ortalaması 24.48 olarak ölçüldü.
3. Çalışma kapsamına alınan hastaların hastalıklarının başlangıç yaşı en erken 4, en geç 57 yaşlar arasında saptanmış olup ortalama başlangıç yaşı 19 olarak bulundu. Olguların hastalıklarının başlangıç yaşı erkeklerde ortalama 18 , kadınlarda 21 olarak saptandı.
4. Çalışma kapsamına alınan olguların 18(%34)'u lokalize, 34(%66)'u ise jeneralize tipte idi.
5. Olguların hastalıklarının ortalama süresi 5.2 yıl idi. Erkeklerde bu süre ortalama 8 yıl iken kadınlarda ortalama hastalık süresi 3 yıl olarak saptandı
6. Stress, depresyon vb gibi psikolojik etkenlerden dolayı kendi ifadelerine vitiligo gelişen hastalarımızın sayısı düşük olarak izlendi 4 (%8)
7. Otoimmün tiroid hastalığı (otoimmün tiroid antikörleri pozitif olan hastalar) 8 (%26) hastada saptandı ve otoimmün tiroid hastalığı saptanan hastaların serbest T3, serbest T4 ve TSH değerleri normal değerler içindeydi.
8. Hastaların 12(%23)'unda vitamin B12 eksikliği saptandı.
9. Serum çinko düzeyi kontrol grup için  $88,94 \pm 13,43$ [41-117] (standart sapma:13) vitiligo grubunda  $92,84 \pm 15,51$  [60-134] (standart sapma:16) aralığında izlendi.
10. Vitiligo grubu içerisinde generalize ve lokalize grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında serum çinko düzeyi lokalize grup için  $91,65 \pm 14,43$ [60-127] (standart sapma:15) generalize grubunda  $93,84 \pm 16,41$ [65-134] (standart sapma:17) aralığında gözlemlendi.

11. HTC diğer grup için  $44,76 \pm 4,11$  [34-64,6] (standart sapma:4) vitiligo grubunda  $43,97 \pm 4,13$  [32-52] (standart sapma:4) aralığında saptandı.

12. Vitiligo grubu içerisinde generalize ve lokalize grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında HTC düzeyi lokalize grup için  $44,65 \pm 4,43$  [33-50] (standart sapma:4) generalize grubunda  $43,84 \pm 4,61$  [32-52] (standart sapma:5) aralığında dağıldı

13. HB diğer grup için  $15,32 \pm 1,29$  [11,6-18] (standart sapma:1.29) vitiligo grubunda  $15,16 \pm 1,54$  [10,8-18] (standart sapma:1.54) aralığında gözlemlendi.

14. Vitiligo grubu içerisinde generalize ve lokalize grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında Hb düzeyi lokalize grup için  $16,57 \pm 1,53$  [13,3-18] (standart sapma:1,65) generalize grubunda  $14,8 \pm 1,33$  [10,8-17] (standart sapma:1,5) aralığında izlendi.

15. Eritrosit içi çinko değerinin Mg/dl olarak hesaplandığı değerler kontrol grubu için  $581,24 \pm 95,48$  [280-924] (standart sapma:95.48) vitiligo grubunda  $602,12 \pm 107,89$  [400-872] (standart sapma:107.89) aralığında dağıldı

16. Vitiligo grubu içerisinde generalize ve lokalize grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında eritrosit içi çinko düzeyi lokalize grup için  $610,25 \pm 96,92$  [400-872] (standart sapma:97) generalize grubunda  $592,25 \pm 99,29$  [390-865] (standart sapma:100) aralığında gözlemlendi.

17. Eritrosit içi çinko değerinin Mg/HB olarak hesaplandığı değerler kontrol grubu için  $38,08 \pm 6,13$  [18,67-51,33] (standart sapma:6.13) vitiligo grubunda  $40,22 \pm 9,54$  [25,88-80,74] (standart sapma:7.88) aralığında izlendi.

18. Vitiligo grubu içerisinde generalize ve lokalize grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında Eritrosit içi çinko değerinin Mg/HB olarak hesaplandığı değerler lokalize grup için  $41,52 \pm 8,54$  [25,88-78,6] (standart sapma:8) generalize grubunda  $39,22 \pm 10,32$  [26,22-80,74] (standart sapma:10,32) aralığında dağıldı.

Çalışmamızda vitiligonun etyopatolojisinde çinkonun olası rolünü göstermeye çalıştık. Yapılan serum çinko ve eritrosit içi çinko değerleri kontrol grubunda ve vitiligo hastalarında anlamlı değişiklikler saptanmadı. Yapılacak daha geniş kitleli araştırmalar ve farklı yöntemlerle (intralezyonel çinko araştırılması, etkilenmiş saçta çinko düzeyi gibi) bu olası birlikteliğin ortaya konması gerekmektedir.



## KAYNAKLAR

- 1 - Ongenae K, Geel NV and Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003; 16:90-100.
2. Baransü O. Pigmentasyon bozuklukları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O (Editörler). *Dermatoloji'de İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi*; 1994; 555-560.
3. Bleeher SS. Disorders of Skin Colour: Textbook of Dermatology. Sixty Edition. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (ed). Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (ed). Blackwell Science Ltd, UK, London, 1998; 1753-1815
4. Demirsoy A. Hücre döngüsü, doku anatomisi ve fizyolojisi. Yaşamın Temel Kuralları 15. baskı. Ankara: Meteksan AŞ; 2000: p.202-215..
5. Başaran A. Kan ve doku. Tıbbi biyoloji ders kitabı. 6. baskı. Eskişehir; Güneş&Nobel Tıp Kitabevi; 2002: p.291-299.
6. Hann SK, Park YK, Chun WH. Clinical features of vitiligo. *Clin Dermatol* 1997;15(6):891-897..
7. Yıldız Sabuncuoğlu, vitiligolu olgularda mhc gen polimorfizmler trakya üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü tıbbi biyoloji anabilim dalı tez.
8. Gürkan E. Vitiligoda melanokortin-1 reseptör geni polimorfizmleri sıklığı (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak; 2005.
9. Ahu özbilen , vitiligoda otoimmünite Çukurova üniversitesi dermatoloji anabilim dalı tez.)
10. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K et al. USA, McGraw-Hill, 2003; 836-881.

11. Parsad D, Wakamatsu K, Kanwar AJ, Kumar B and Ito S. Eumelanin and pheomelanin contents of depigmented and repigmented skin in vitiligo patients. *Br. J. Dermatol* 2003; 149(1):624-626
12. Tastan HB, Akar A, Orkunolu FE, Arca E, Inal A: Association of HLA Class 1 antigens and HLA Class 2 alleles with vitiligo in a Turkish population. *Pigment Cell Res* 2004;17:181-184.
13. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 647-66 7. Schwartz RA, Janniger CK: Vitiligo. *Cutis* 1997; 60: 239-44
14. Arıcan Ö, Koç K, Kutluk R, Ersoy L. Vitiligolu hastalarda serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri. *T Klin Dermatoloji* 2003; 13: 4-10.
15. Hann SK, Nordlund J. Vitiligo. Oxford, Blackwell Science, 2000
16. Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabarti SG, Kenney JA: Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:948-954.
17. Jaisankar TJ, Baruah MC, Garg BR: Vitiligo in children. *Int J Dermatol* 1992;31: 621-623.
18. Halder RM: Childhood vitiligo. *Clin Dermatol* 1997;15:899-906.
19. Bleehen SS. Disorders of Skin Colour: Textbook of Dermatology. Sixty Edition.
20. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (ed). Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (ed). Blackwell Science Ltd, UK, London, 1998; 1753-1815.
21. Arıcan Ö, Koç K, Ersoy L. Türk popülasyonunda vitiligo. XVIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Poster kitabı, Antalya, 2000; 1-119
22. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*.2003; 16(3): 208-214.16.

23. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *J Dermatol Sci.* 2006; 41(1): 3-10.17.
24. Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2005 Aug; 18(4): 300-305.
25. Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol.* 1993; 129(8): 994-998
26. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet.* 1994; 55(5): 981-990.
27. Zamani M, Spaepen M, Sghar SS et al. Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. *Br J Dermatol*, 2001; 145(1): 90-94.
28. Ortonne JP. *Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. Dermatology.* Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. Edinburg, Mosby, 2003; 947-955.
29. Deng GY, Muir A, Maclaren NK, She JX. Association of LMP2 and LMP7 genes within the major histocompatibility complex with insulin-dependent diabetes mellitus: population and family studies. *Am J Hum Genet*, 1995; 56(2): 528-534.
30. Prahalad S, Kingsbury DJ, Griffin TA et al. Polymorphism in the MHC-encoded LMP7 gene: association with JRA without functional significance for immunoproteasome assembly. *J Rheumatol*, 2001; 28(10): 2320-2325.
31. Le Poole IC, Sarangarajan R, Zhao Y, Stennett LS, Brown TL, Sheth P, Miki T, Boissy RE. 'VIT1', a novel gene associated with vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2001; 14(6): 475-484.
32. Casp CB, She JX, McCormack WT. Genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility. *Pigment Cell Res.* 2002 Feb; 15(1): 62-66.

33. Zhang XJ, Liu HS, Liang YH, Sun LD, Wang JY, Yang S, et al. Association of HLA class I alleles with vitiligo in Chinese Hans. *J Dermatol Sci* 2004; 35:165-168.
34. Karıncaoğlu Y, Doğan G. Vitiligo. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2001; 21:200-2009..
35. Orecchia GE. *Neural pathogenesis in vitiligo*, Ed. SK Hann, JJ Nordlund. London, Blackwell Science,2000; 142.
36. Sturm RA, Box NF, Ramsay M. Human pigmentation genetics: the difference is only skin deep. *BioEssays* 1998; 20:712-721
37. Kim SM, Chung HS, Hann SK. The genetics of vitiligo in Korean patients. *Int J Dermatol* 1998; 37(12):908-910.
38. Tayan R. 83 vitiligolu olgunun klinik özellikleri, HLA doku grubu antijenleri ve erken tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi (tez). İstanbul: İÜ Tıp Fak; 1989
39. Hann SK, Chang JH, Lee HS and Kim SM. The classification of segmental vitiligo on the face. *Yonsei Med J* 2000; 41(2):209-212.
40. Castanet J, Ortonne JP. Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997; 15(6): 845-851.
41. Schallreuter KU. Biochemical theory of vitiligo: A role of pteridines in pigmentation, in vitiligo. Ed. Hann SK, Nordlund JJ. London,Blackwell Science, 2000; 151.
42. Maresca V, Roccella M, Roccella F et al. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol*, 1997; 109(3): 310-313
43. Uggins RH, Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*, 2005; 14(4): 137-42, 144-45
44. Zheng RQ, Abney ER, Grubeck-Loebenstien B, Dayan C, Maini RN, Feldmann M. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-

3 on human thyroid epithelial cells in Graves' and Hashimoto's diseases. *J Autoimmun.* 1990; 3(6): 727-736

45. Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Pals S et al. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. *Lab Invest*, 2001; 81(8): 1061-1067.

46. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert Rev Mol Med*, 2001: 1-22.

47. Rocha IM, Oliveira LJ, De Castro LC et al. Recognition of melanoma cell antigens with antibodies present in sera from patients with vitiligo. *Int J Dermatol*, 2000; 39(11): 840-843

48. Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P et al. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med*, 1998; 188: 1203-1208.

49. Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schittek B, Knauss-Scherwitz E, Stevanovic S, Rammensee HG, Garbe C. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol.* 2001; 116(6): 891-897

50. Van Der Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C et al. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients: Destruction of melanocytes is associated with the predominant presence of CLA+T cells at the perilesional site. *Lab Invest*, 2000; 80: 1299-1309.

51. Caixia T, Hongwen F, Xiran L. Levels of soluble interleukin-2 receptor in the sera and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci.* 1999; 21(1): 59-62.

52. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol.* 1996; 148(4): 1219-1228

53. Abdel-Naser MB, Ludwig WD, Gollnick H, Orfanos CE. Nonsegmental vitiligo: decrease of the CD45RA+ T-cell subset and evidence for peripheral T-cell activation. *Int J Dermatol*, 1992; 31(5): 321-326.

54. Sehgal VN, Srivastava G. *Vitiligo: auto-immunity and immune responses. Int J Dermatol*, 2006; 45(5): 583-590
55. Kemp EH, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Weetman AP. *Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo. Autoimmun Rev.* 2007; 6(3): 138-142.
56. Farrokhi S, Hojjat-Farsangi M, Noohpishah MK et al. *Assessment of the immune system in 55 Iranian patients with vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005; 19(6): 706-711
57. Njoo MD, Westerhof W. *Vitiligo: Pathogenesis and treatment. Am J Clin Dermatol*, 2001; 2: 167-181.
58. Cui J, Arita Y, Bystryń JC. *Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. J Invest Dermatol*, 1993; 100(6): 812-815
59. Bystryń JC. *Immune mechanisms in vitiligo. Clin Dermatol*, 1997; 15(6): 853-861.
60. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A et al. *Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. Pigment Cell Res.* 2003; 16(3): 208-214
61. Erf GF, Bersi TK, Wang X et al. *Herpesvirus connection in the expression of autoimmune vitiligo in Smyth line chickens. Pigment Cell Res*, 2001; 14(1): 40-46.
62. Taieb A. *Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. Pigment Cell Res*, 2000; 13(8): 41-47.
63. Odom RB, James WD, Berger TG. *Disturbances of pigmentation. Andrews' Diseases of the Skin. Ed. Odom RB, James WD, Berger TG. Philadelphia, WB Saunders Company*, 2000; 1065-1068.
64. McKee PH, Calonje E, Granter SR. *Disorder of hypopigmentation. Pathology of The Skin. Philadelphia, Elsevier Mosby*, 2005; 993-997.

65. Bleeher SS, Anstey AV. Vitiligo. *Rook's Textbook of Dermatology*. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Oxford, Blackwell Science, 2004; 39.53–39.57.

66. Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA. *Eur J Dermatol*, 2001; 11(3): 225-229

67. Koo SW, Suh CO, Hann SK. Vitiligo following radiotherapy for carcinoma of the breast. *Br J Dermatol*, 1996; 135: 852-853.23

68. Zhang XJ, Liu JB, Gui JP, Li M, Xiong QG, Wu HB et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(3):383390.

69. Taştan HB, Akar A, Orkunoğlu FE, Arca E, İnal A. Association of HLA class I antigens and HLA class II alleles with vitiligo in a Turkish population. *Pigment Cell Res* 2004; 17(2):181-184..

70. Zhang XJ, Liu JB, Gui JP, Li M, Xiong QG, Wu HB et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(3):383390.

71. Gauthier Y, Andre MC ve Taieb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res* 2003; 16:322-332.

72. Onunu AN and Kubeyinje EP. Vitiligo in the Nigerian African: a study of 351 patients in Benin city, Nigeria. *Int J Dermatol* 2003; 42:800-802.

73. Dervis E, Acbay O, Barut G, Karaoglu A, Ersoy L. Association of vitiligo, morphea, and Hashimoto's thyroiditis. *Int J Dermatol*, 2004; 43(3): 236-237

74. McKee PH, Calonje E, Granter SR. Disorder of hypopigmentation. *Pathology of The Skin*. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2005; 993-997

75. Denli YG, KarakaşM, Memiş oğlu HR, Acar MA. Vitiligolu olgularda PUVA tedavisinin etkinliği i. XII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu Kitabı . Ankara, Ayır ntıOfset, 1995; 33-41

76. Austin LM, Boissy RE, Jacobson BS, Smyth JR Jr. The detection of melanocyte autoantibodies in the Smyth chicken model for vitiligo. *Clin Immunol Immunopathol*, 1992; 64(2): 112-120.
77. Sreekumar GP, Erf GF, Smyth JR Jr. 5-azacytidine treatment induces autoimmune vitiligo in parental control strains of the Smyth line chicken model for autoimmune vitiligo. *Clin Immunol Immunopathol*, 1996; 81(2): 136-144.
78. Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. *J Autoimmun*, 2005; 25: 63-68.
79. Erf GF, Bersi TK, Wang X et al. Herpesvirus connection in the expression of autoimmune vitiligo in Smyth line chickens. *Pigment Cell Res*, 2001; 14(1): 40-46.
80. Boissy RE, Liu YY, Medrano EE, Nordlund JJ. Structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalization in long-term cultures of melanocytes from vitiligo patients. *J Invest Dermatol*, 1991; 97(3): 395-404.
81. Grimes PE. Diseases of hypopigmentation. *Principles and Practice of Dermatology*. Ed. Sams Jr WM, Lynch PJ. New York, Churchill & Livingstone Inc, 1999; 843-859.
82. Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo: Where do we stand? *Pigment Cell Res*, 1993; 6: 61-72.
83. Taieb A. Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res*, 2000; 13(8): 41-47.
84. Riordan AT, Nahass GT. Occupational vitiligo following allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1996; 34(5): 371-372.
85. Barona MI, Arrunategui A, Falabella R, Alzate A. An epidemiologic case-control study in a population with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33(4): 621-625.
86. Weedon D. *Skin Pathology. Disorders of Pigmentation*. Ed. Second Edition, London, Churchill Livingstone, 2002; 321-325.

87. McKee PH, Calonje E, Granter SR. *Disorder of hypopigmentation. Pathology of The Skin. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2005; 993-997.*
88. Ramirez - Hernandez M, Marras C, Martinez - Escribano JA. *Infliximab-induced vitiligo. Dermatology, 2005; 210(1): 79-80.*
89. Hu Z, Liu JB, Ma SS et al. *Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. Pediatr Dermatol, 2006; 23(2): 114-116.*
90. Lee D, Lazova R, Bolognia JL. *A figurate papulosquamous variant of inflammatory vitiligo. Dermatology, 2000; 200: 270-274.*
91. Downs AM, Lear JT, Dunnill MG. *Polymorphic light eruption limited to areas of vitiligo. Clin Exp Dermatol, 1999; 24: 378-381.*
92. Koo SW, Suh CO, Hann SK. *Vitiligo following radiotherapy for carcinoma of the breast. Br J Dermatol, 1996; 135: 852-853.*
93. Kim DH, Kim CW, Kim TY. *Vitiligo at the site of radiotherapy for malignant thymoma. Acta Derm Venereol, 1999; 79: 497.*
94. Hann SK, Lee HJ. *Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. J Am Acad Dermatol, 1996; 35(5): 671-674.*
95. Blehen SS, Ebling FJG, Champion RH. *Disorders of skin colour. Rook / Wilkinson/ebling Textbook Dermatology. Ed. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. London, Blackwell Scientific Publications, 1992; 1561-1622.*
96. Cavallari V, Cannavo SP, Ussia AF. *Vitiligo associated with metastatic malignant melanoma. Int J Dermatol, 1996; 35: 738-740.*
97. Shibata T, Yamada H, Hama N, Akaogi J, Abe M, Yamasaki E, Mizoguchi M, Ozaki S. *A case of concurrent vitiligo vulgaris and polymyositis. Mod Rheumatol, 2002; 12: 190-194.*

98. Saarinen KA, Lestringant GG, Masouye I, Frossard PM. Actinic damage and squamous cell carcinoma in sun-exposed skin affected by vitiligo. *Br J Dermatol*, 2000; 143: 219-22
99. Schallreuter KU. Successful treatment of oxidative stress in vitiligo. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 1999; 12: 132-138.
100. Hearing VJ, Tsukamoto K. Enzymatic control of pigmentation in mammals. *Faseb J*, 1991; 5(14): 2902-2909.
101. Akyol M, Celik VK, Ozcelik S et al. The effects of vitamin E on the skin lipid peroxidation and the clinical improvement in vitiligo patients treated with PUVA. *Eur J Dermatol*, 2002; 12(1): 2426.
102. Agarwal S, Ramam M, Sharma VK et al. A randomized placebo-controlled double-blind study of levamisole in the treatment of limited and slowly spreading vitiligo. *Br J Dermatol*, 2005; 153(1): 163-166.
103. Mandel AS, Haberman HF, Pawlowski D, Goldstein E. Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol*, 1997; 15(6): 907-919.
104. Tüzün Y, Arzuhal N. Vitiligo tedavisi. *Dermatose*, 2004; 3(2): 108-116.
105. Acar MA, Akbaba M, Denli YG, Özpoyraz M. Vitiligolu olgularda topikal klobetazol propionat'ın (%0.05) etkinliği. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*, 1990; 24 (1): 23-27.
106. Antoniou C, Katsambas A. Guidelines for the treatment of vitiligo. *Drugs*, 1992; 43(4): 490-498.
107. Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol*, 1999; 38(7): 546-550.
108. Radakovic-Fijan S, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44(5): 814-817.

109. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol*, 2000; 39: 624-627.

110. Muto M, Furumoto H, Ohmura A, Asagami C. Successful treatment of vitiligo with a sex steroid-thyroid hormone mixture. *J Dermatol*, 1995; 22(10): 770-772.

111. Pasricha JS, Khera V. Effect of prolonged treatment with levamisole on vitiligo with limited and slow-spreading disease. *Int J Dermatol*, 1994; 33(8): 584-587.

112. Hadler RM, Young CM. New and emerging therapies of vitiligo. *Dermatol Clin*, 2000; 18: 79-89.

113. Jimbow K. Vitiligo. Therapeutic advances. *Dermatol Clin*, 1998; 16(2): 399-407.

114. Grimes PE. Vitiligo. An overview of therapeutic approaches. *Dermatol Clin*, 1993; 11(2): 325-338.

115. Tüzün Y, Tüzün B. Vitiligo tedavisi. *Hipokrat*, 1997; 66: 18-22.

116. Prystowsky JH, Keen MS, Rabinowitz AD et al. Present status of eyelid phototherapy. Clinical efficacy and transmittance of ultraviolet and visible radiation through human eyelids. *J Am Acad Dermatol*, 1992; 26(4): 607-613.

117. Kao CH, Yu HS. Comparison of the effect of 8-methoxypsoralen (8-MOP) plus UVA (PUVA) on human melanocytes in vitiligo vulgaris and in vitro. *J Invest Dermatol*, 1992; 98(5): 734-740.

118. Natta R, Somsak T, Wisuttida T, Laor L. Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49(3): 473-476.

109. Birol A, Kısa Ü, Kurtipek GS ve ark. Vitiligo olgularında serum ve deride IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  ve temel fibroblast büyüme faktörü düzeylerinin değerlendirilmesi. XX. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı , Çeşme-İzmir. 2004; 176.

120. Akman A, Yılmaz E. Vitiligoda dar-band UVB Tedavisi. *Türkderm*, 2006; 4: 130-132.

121. Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 46(5): 727-731.

122. Leone G, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003; 17(5): 531-537

123. Yu HS, Wu CS, Yu CL et al. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2003; 120(1): 56-64.

124. Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcipotriol in vitiligo: A preliminary study. *Pediatric Dermatology*, 1999; 16(4): 317-320.

125. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Clinical study of repigmentation patterns with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous patches. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50(1): 63-67.

126. Yalcin B, Sahin S, Bukulmez G et al. Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44(4): 634-637

127. Eberlein-Konig B, Michel G, Ruzicka T, Przybilla B. Modulation of histamine release in vitro by FK506 and interleukin-3 is determined by sequence of incubation. *Arch Dermatol Res*, 1997; 289(10): 606-608.

128. Plettenberg H, Asman T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus: Immunomodulating treatment for an autoimmune disease. *Archives of Dermatology*, 2003; 139(5): 651

129. Hartmann A, Lurz C, Hamm H et al. Narrow-band UVB311 nm vs. broad-band UVB therapy in combination with topical calcipotriol vs. placebo in vitiligo. *Int J Dermatol*, 2005; 44(9): 736-74

130. Behl PN. *Thin thiersch's grafts in the management of vitiligo.* Asian Clin Dermatol, 1994; 1: 69-76.-

131. Arica M. *Dermatoloji polikliniğine başvuran 148 vitiligolu hastanın klinik değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, 2003.*

132. Sehgal VN, Srivastava G. *Vitiligo treatment options: an evolving scenario.* J Dermatolog Treat, 2006; 17(5): 262-275.

133. Thissen M, Westerhof W. *Laser treatment for further depigmentation in vitiligo.* Int J Dermatol, 1997; 36: 386-388

134. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. *Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser.* J Am Acad Dermatol, 2000; 42(5 Pt 1): 760-769

135. Orecchia GE. *Alternative therapies for vitiligo.* Vitiligo. Ed. Hann SK, Nordlund J. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2000; 223-224

136. Gordon PR, Mansur CP, Gilchrest BA: *Regulation of human melanocyte growth, dendricity and melanization by keratinocyte derived factors.* J Invest Dermatol 1989; 92:565-572.

137. Kondo S: *The roles of keratinocyte-derived cytokines in the epidermis and their possible responses to UVA irradiation.* J Invest Dermatol 1999;4:177-183.

138. Swope VB, Abdel-Malek Z, Kassem LM, Nordlund JJ: *Interleukin 1- $\alpha$  and 6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis.* J Invest Dermatol 1991;96:180-185.

139. Martinez EM, Jimenez CC, Beerman F, Aparicio P: *TGF- $\beta$ 1 inhibits basal melanogenesis in B16/F10 mouse melanoma cells by increasing the rate of degradation of tyrosinase and TRP-1.* J Biol Chem 1997; 272:3967-3972.

140. Kikawa G, Yada Y, Kimura M, Morisaki N: *Granulocyte/macrophage colony stimulating factor is an intrinsic keratinocyte-derived growth factor for human melanocytes in UVA-induced melanosis.* Biochem J 1998;313:625-31.

141. Puri N, Van der Weel MB, De Wit FS, Asghar SS: *Basic fibroblastic growth factor promotes melanin synthesis by melanocytes.* Arch Dermatol Res 1996;288:633-635.

142. Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G: *New insights into the pathogenesis of vitiligo: Imbalance of epidermal cytokines at the sites of lesions.* Pigment Cell Res 2002;15:87-92.

143. Morelli JG, Yohn JJ, Zekman T, Norris DA: *Melanocyte movement*
144. Shameer P, Prasad PV, Kaviarasan PK. Serum zinc level in vitiligo: A case control study. *Indian J Dermatol Veneol Leprol.* 2005;71:206–7. [PubMed]
145. Arora PN, Dhillon KS, Rajan SR, Sayal SK, Das AL. Serum zinc level in cutaneous disorders. *Med J Armed Forces.* 2002;58:304–6.
146. Chan S, Gerson B, Subramaniam S. The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health. *Clin Lab Med.* 1998;18:673–85. [PubMed]
147. Nitzan YB, Cohen AD. Zinc in skin pathology and care. *J Dermatol Treat.* 2006;17:205–10. [PubMed]
148. Inamadar AC, Palit A. Acrodermatitis entropathica with depigmented skin lesions simulating vitiligo. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:668–9. [PubMed]
149. *Dermatolojide gelişmeler 2003; 110-120*
150. FalabeUa R, Bystryń JC. Chair' s summary: Vitiligo. In: Burgdorf WHC, Katz SI eds. *Dermatology: Progress and Perspectives. nie proceedings of the 18th World Congress of Dermatology.* New York: Parthenon publishing. 1993:1032-1033.
151. Aktaş E, Soyuer Ü, Oymakapı N. PUVA primum non nocere. VIII. Prof. Dr. A. Lütjü Tat Simpozyumu. Ankara: Yenigün Matbaa. 1988:138-146.
152. Buckley DA, Rogers S. Multiple keratoses and squamous carcinoma after PUVA treatment of vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:43-45.
153. Skouge J, Morison WL. Vitiligo treatment with a combination of PUVA therapy and epidermal autografts. *Arch Dermatol* 1995;131:1257-1258.
154. Skouge J, Morison WL, Diwan RV, Rotter S. AutografUng and PUVA. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18:357-360.
155. Hatchome N, Kato T, Tagami H. Therapeutic success of epidermal grafting in generalized vitiligo is limited by the Koebner phenomenon. *JAAD* 1990;22:87-91.
156. Alomar A. Some new treatments of vitiligo vulgaris: phototherapy with topical kbellin. In: Burgdorf WHC, Katz SI eds. *Dermatology: Progress and Perspectives. The proceedings of the 18th World Congress of Dermatology.* New York: Parthenon publishing. 1993:517-520.
157. Ortel B, Tanew A, Hönigsmann H. Treatment of vitiligo with kbellin and ultraviolet A. *JAAD* 1988;18: 693-701.
158. Orecchia G, Malagoli PG. Anew preparatlon of khellin in the topical treatment of vitiligo. *JEADV* 1995;5:S160. (Abstracts of the 4th Congress of the EADV. Bmssels. Belgium).
159. Thomsen NB. Photocarcinogenesis of khellin and UVA or sunlight. *JEADV* 1995;5:S18. (Abstracts of the 4th Congress of the EADV. Bmssels. Belgtum).
160. Antoniou C, Schulips H, Michas T et al. Vitiligo terapi with oral and topical phenylalanine with UVA exposure. *IntJ Dermatol* 1989;28:545-547.

161. Cormane RH, Siddiqui AH, Westerhof W. Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1985;277: 126-130.
162. Rosenbach T, Wellenreuther U, Nurnberger F, Ozarnetzki BM. Treatment of vitiligo with phenylalanine and UV-A. *Hautarzt* 1993;44:208-209.
163. Siddiqui AH, Stolk LM, Bhaggoe R et al. L-phenylalanine and UVA irradiation in the treatment of vitiligo. *Dermatology* 1994;188: 215-218.
164. Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. *Dermatology* 1995; 190:223-229.
165. Kundakçı N. Vitiligonun tedavisi. X. Prof. Dr. A. LütjU. Tat Simpozyumu. Ankara: Yargıçoğlu Matbaa. 1992:44-65.
166. Hann SK, Im S, Bong HW, Park YK. Treatment of stable vitiligo with autologous epidermal grafting and PUVA. *JAAD* 1995;32:943-948.
167. Handa S, Kaur I. Vitiligo: Clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol*, 1999; 26(10): 653-657
168. Molokhia MM, Portnoy B. Neutron activation analysis of trace elements in skin. *BR J Dermatol* 1973;88:347-53
169. Taştan B, Erol E, Erbil H, *Türk klin dermatoloji* 2003;13:141-149
170. Bahadır ve ark. Çocuklarda Vitiligo: Epidemiyoloji ve Etyoloji, *Türkderm* 2006; 40: 81-6
171. Beril Gülüş Demirel, Murat Borlu, Vitiligo Tedavisi ve Yeni Tedavi Yaklaşımları, *Türk J Dermatol* 2010; 4: 33-934
172. Yıldız Sabuncuoğlu, Vitiligolu Olgularda Mhc Gen Polimorfizmleri Tez, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
173. M.I.Helmy, E.I.M.A. Gayyar, S.Hawas, and E.A.Eissa, "Role of oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo," *Journal of Pan Arab League of Dermatologists*, vol. 15, pp. 97-105, 2004.