

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**VİTİLİGO HASTALARINDA SERUM 25(OH) D VİTAMİNİ  
VE IL-33 DÜZEYLERİNİN DAR BANT UVB TEDAVİSİ  
SONRASI DEĞİŞİMLERİNİN KLİNİK İYİLEŞME  
DÜZEYLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. EMİN SOYER**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Ayla Gülekon**

**ANKARA**  
**ARALIK 2016**

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**VİTİLİGO HASTALARINDA SERUM 25(OH) D VİTAMİNİ  
VE IL-33 DÜZEYLERİNİN DAR BANT UVB TEDAVİSİ  
SONRASI DEĞİŞİMLERİNİN KLİNİK İYİLEŞME  
DÜZEYLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. EMİN SOYER**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Ayla Gülekon**

**ANKARA**  
**ARALIK 2016**

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Tez Sınav Tutanağı**

<b>Adı ve Soyadı</b>	EMİN SOYER
<b>Baba Adı</b>	ALİ
<b>Doğum Yeri / Tarihi</b>	MANİSA 09/08/1987
<b>Diploma Tarihi / Diploma No</b>	28/06/2011 /11.32.081
<b>Mezun Olduğu Fakülte</b>	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
<b>İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı / Bilim Dalı</b>	DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
<b>İhtisas Süresi</b>	Yıl: 4 YIL
<b>Sınav Yapılmasını İsteyen Makam</b>	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

**UZMANLIK TEZİNİN ADI:**

Vitiligo hastalarında serum 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeylerinin dar bant UVB tedavisi sonrası değişimlerinin klinik iyileşme düzeyleri ile karşılaştırılması

**JÜRİ KARARI:**

'Vitiligo hastalarında serum 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeylerinin dar bant UVB tedavisi sonrası değişimlerinin klinik iyileşme düzeyleri ile karşılaştırılması' konulu tezin başarılı bulunduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

**JÜRİ ÜYELERİ**

  
BAŞKAN

Prof.Dr.Ayla GÜLEKON  
Gazi Üniversitesi Tıp fakültesi  
Dermatoloji A.B.D

  
Prof.Dr.M.Ali GÜRER  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji A.B.D

  
Prof.Dr Ayşen KARADUMAN  
Hacettepe Üniversitesi Fakültesi  
Dermatoloji A.B.D

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
KISALTMALAR DİZİNİ .....	ii
TABLO DİZİNİ .....	iv
ŞEKİL DİZİNİ .....	v
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	28
4. BULGULAR .....	35
5. TARTIŞMA .....	48
6. SONUÇLAR .....	61
KAYNAKLAR .....	64
ÖZET .....	73
SUMMARY .....	75

## KISALTMALAR DİZİNİ

$\alpha$ -MSH	$\alpha$ -Melanosit stimüle edici hormon
APECED	Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis ektodermal distrofi
bFGF	Temel fibroblast büyüme faktörü
°C	santigrat
CGRP	Kalsitonin gen ilişkili peptit
cm <sup>2</sup>	santimetrekare
COMT	Katekol-O-metiltransferaz
dbUVB	Dar bant ultraviyole B
DDR1	Diskoidin domain reseptör 1
ELISA	Enzyme-linked immune sorbent assay
ET	Endotelin
FAK	Fokal adezyon kinaz
GÜTF	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
HBV	Hepatit B virüsü
HLA	İnsan lökosit ilişkili antijen
HMGB 1	High-mobility group box 1
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen peroksit
IFN- $\gamma$	İnterferon gama
IL	İnterlökin
IL-1R	İnterlökin 1 reseptörü
IL-1RL1	İnterlökin 1 reseptör benzeri 1 protein
IU	İnternasyonal ünite
J	Joule
kDa	kilodalton
L	litre
$\mu$ l	mikrolitre
MMP	Matriks metalloproteinaz
NF-HEV	Nuclear factor in high endothelial venules
ng	nanogram
NGF	Sinir büyüme faktörü
NLRP1	NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 1
nm	nanometre
NPY	Nöropeptit Y
PTH	Paratiroid hormon

PTPN22	Protein tirozin fosfataz, non-reseptör tip 22
PUVA	Psoralenli ultraviyole A
PUVAsol	Psoralen ve solar ultraviyole A
ROS	Reaktif oksijen ürünleri
SCF	Kök hücre faktörü
SOX	Sex determining region Y-box
TFT	Tiroid fonksiyon testi
TNF- $\alpha$	Tümör nekroz faktörü- $\alpha$
TRP-1	Tirozinaz ilişkili protein 1
UV	Ultraviyole
VASI	Vitiligo alan şiddet indeksi
VDR	Vitamin D reseptörü
VYA	Etkilenen vücut yüzey alanı
XBP1	X-box bağlayıcı protein 1
XeCl	Ksenon monoklorür
1,25(OH) $_2$ D $_3$	1 $\alpha$ ,25 dihidroksivitamin D $_3$
25(OH) D vitamini	25-hidroksi D vitamini

## TABLO DİZİNİ

- Tablo 1.** Vitiligo ile bağlantılı olan hastalık ve sendromlar
- Tablo 2.** Vitiligonun sınıflandırması
- Tablo 3.** Non-segmental vitiligonun ayırıcı tanısı
- Tablo 4.** Vitiligo hastaları ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyetin dağılımı
- Tablo 5.** Vitiligo hastalarının özellikleri
- Tablo 6.** Vitiligo hastaları ve kontrol grubu arasında bazal 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeyinin dağılımı
- Tablo 7.** Vitiligo hastalarında bazal 25(OH) D vitamini, IL-33 ve VYA arasındaki ilişki
- Tablo 8.** Vitiligo hastalarında 0, 2 ve 4. aylardaki serum 25(OH) D vitamini, IL-33 düzeyleri ve VYA yüzdesi
- Tablo 9.** Vitiligo hastalarının dbUVB tedavisinin 2. ve 4. ay sonundaki iyileşme düzeyleri
- Tablo 10.** Vitiligo hastalarında tedavinin ilk 2 ayındaki serum 25(OH) D vitamini düzeyi, IL-33 düzeyi, VYA değişim yüzdeleri ve alınan kümülatif dbUVB dozu arasındaki ilişki
- Tablo 11.** Vitiligo hastalarında tedavinin ikinci 2 ayındaki serum 25(OH) D vitamini düzeyi, IL-33 düzeyi, VYA değişim yüzdeleri ve alınan kümülatif dbUVB dozu arasındaki ilişki
- Tablo 12.** Vitiligo hastalarında tedavinin 4. ayındaki serum 25(OH) D vitamini düzeyi, IL-33 düzeyi, VYA değişim yüzdeleri ve alınan kümülatif dbUVB dozu arasındaki ilişki
- Tablo 13.** Vitiligo hastalarında tedavi öncesi 25(OH) D vitamini düzeyi, IL-33 düzeyi ve VYA'nın bazı demografik ve klinik özellikler arasındaki dağılımı
- Tablo 14.** Vitiligo hastalarında deri fototipleri arasında VYA'daki iyileşme yüzdesinin ve alınan kümülatif dozunun dağılımı

## ŞEKİL DİZİNİ

- Şekil 1.** Serum IL-33 standart grafiği
- Şekil 2.** Vitiligo hastaları ve kontrol grubu arasında bazal 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeyinin dağılımı
- Şekil 3.** Serum 25(OH) D vitamini düzeyinin dbUVB tedavisi sonrası değişimi
- Şekil 4.** Serum IL-33 düzeyinin dbUVB tedavisi sonrası değişimi
- Şekil 5.** VYA yüzdesinin dbUVB tedavisi sonrası değişimi
- Şekil 6.** Tedavinin ilk 2 ayında serum 25(OH)D vitamini ve VYA değişim yüzdeleri arasındaki korelasyon

## 1. GİRİŞ

Vitiligo fonksiyonel melanositlerin progresif kaybı sonucu oluşan depigmente makül ve yamalarla karakterize edinsel bir hastalıktır. Dünya genelinde popülasyonun yaklaşık %0,5-2'sini etkiler. Hem genetik, hem de genetik dışı faktörlere bağlı gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır (1). Vitiligoda melanosit kaybının nedeni olarak çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Otoimmün ve otoinflamatuvar teori, vitiligonun nedenini açıklamada en önde gelen ve en çok destek görenleridir. Vitiligonun; başta tiroidit olmak üzere, romatoid artrit, psoriasis, diabetes mellitus, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, alopesi areata, sistemik lupus eritematozus, atopik bünye gibi diğer otoimmün durumlarla olan birlikteliği bilinmektedir. Patogenezde melanositlerin oksidatif strese artmış hassasiyeti, deri travmasına aşırı aktif yanıt veren doğal immün sistem veya antijen spesifik T hücreleri (adaptif immün sistem) oluşturan primer defektler araştırılmalı ve bu yolların hastalık aktivitesinde birlikte nasıl rol oynadıkları ortaya çıkarılmalıdır (2).

Etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olan dar bant UVB (dbUVB) (311 nm) tedavisi jeneralize vitiligo için birinci basamak bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (3). Dar bant UVB indüklü pigmentasyonun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ultraviyole immünomodülatör etkisi ile lokal ve sistemik immün yanıtın düzenlenmesinde rol alır. Ayrıca ultraviyolenin melanosit mitogenezi, melanogenez ve melanosit göçünde rol alan sitokinlerin sentezini artırdığı ve D vitamini sentezinde görevli olduğu da bilinmektedir (4).

Çok sayıda yayın, D vitamininin kuvvetli immunsupresan olduğunu ve düşük D vitamini düzeylerinin vitiligoyu da içeren otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ancak otoimmün hastalıklardaki düşük D vitamini düzeyinin nedeni bilinmemektedir. D vitamininin insan melanosit kültüründeki tirozinaz miktarını artırdığının gösterilmesi, melanogenez modülasyonunda da olası rolü olduğunu desteklemektedir (5). Ayrıca güneş ışığının UVB dalga boyu (290-320 nm) stratum spinosum ve stratum bazalede, D vitamini sentezinde anahtar basamak olan, 7-dehidrokolesterolün previtamin D3'e fotokimyasal konversiyonunu sağlamaktadır (6). D vitamininin kıl foliküllerindeki immatür melanositlerin diferansiyasyonlarını ve endotelin B reseptör ekspresyonlarını stimüle ederek melanin üretimini indüklediği bilinmektedir (7). Bu yüzden vitiligoda dbUVB ile sağlanan repigmentasyonun bir kısmının dbUVB ile indüklenmiş D vitamini sentezine bağlı olduğu düşünülmektedir (4).

İnterlökin (IL)-33, Th2 sitokinlerinin (IL-4, IL-5 ve IL-13) üretimini artıran, IL-1 ailesinin yeni tanımlanmış bir üyesidir. IL-33 interlökin 1 reseptör benzeri 1 protein(IL-1RL1 ve ST2 olarak da bilinir) ligandıdır. IL-33 fibroblastlar, epitelyal hücreler, endotel hücreleri ve aktive makrofajlar tarafından eksprese edilir. Hücre nükleusunda kromatine bağlanır, baskın olarak endotel ve epitel hücreleri gibi bariyer fonksiyonu gören hücrelerde eksprese edilir. Biyolojik olarak aktif IL-33'ün, proinflamatuvar sitokinler IL-1 $\beta$  ve HMGB 1 (high-mobility group box 1) gibi hücre apoptoz ve nekrozu ile salındığı düşünülmektedir. Vitiligolu hastalarda lezyonlu deride IL-33 ve ST2 ekspresyonunun arttığı, serum

IL-33 düzeyinin yükseldiği görülmüştür. IL-33'ün SCF ve bFGF ekspresyonunu azalttığı, IL-6 ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (8).

Bu çalışmada vitiligo hastalarında serum 25(OH) D vitamini, IL-33 seviyelerinin normal popülasyonla kıyaslanması; dbUVB tedavisi alan vitiligo hastalarında serum 25(OH) D vitamini, IL-33 düzeylerinin değişimi ve bu değişimin klinik iyileşme düzeyleriyle ve alınan kümülatif dozla korelasyonunun değerlendirilmesi planlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.VİTİLİGO**

Vitiligo melanositlerin fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen, deride beyaz (depigmente) yamalarla karakterize kazanılmış bir hastalıktır. Saç ve nadiren gözlerde de renk kaybı görülebilir. Vitiligo yamaları deri üzerinde her alanda görülebilir, ancak en sık etkilenen alanlar orifis çevreleri, genital bölge veya yüz ve eller gibi güneş gören bölgelerdir (9).

#### **2.1.1. Tarihçe**

Latin kökenli vitiligo terimi ilk olarak 1. yüzyılda Celsus tarafından 'De Medicina' adlı eserinde kullanılmıştır. 19. yüzyılda Brocq ve Kaposi vitiligonun klinik özelliklerini tanımlamıştır. Kaposi ayrıca vitiligo lezyonunda epidermisin bazal tabakasında pigment granüllerinin bulunmadığını göstermiştir (10).

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Vitiligonun görülme sıklığı çoğu popülasyonda %0,5-1 arasındadır (11). Ancak dünya genelinde prevalansın %0,1 ile %8 arasında değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir. Hastalık her yaş grubunda ortaya çıkabilse de, vakaların %70-80'inde 30 yaş öncesi başlangıç söz konusudur (12). Özellikle 12 yaş öncesi başlangıç sık olup, hastaların %37'sinde görülmektedir(11).

#### **2.1.3. Genetik**

Çoğu vaka sporadik olsa da, hastaların yaklaşık %20'sinde bir veya daha fazla 1. derece akrabada da vitiligo görülmektedir (13). Ailesel kümelenme Mendelyan dışı paternde olmaktadır. Poligenik, multifaktöriyel kalıtım ve genetik segregasyon analizleri, çok sayıda lokusun kompleks interaktif etkileşimle (13)

veya tek başına majör bir resesif genin (14) vitiligoya yatkınlık oluşturabileceğini göstermiştir. Genetik bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları ile vitiligoya yatkınlık oluşturan çok sayıda farklı lokus tanımlanmıştır. HLA-A2, HLA-DR4 ve HLA-DR7 alelleri gibi HLA genleri ile DDR1, XBP1, NLRP1, PTPN22 ve COMT gibi HLA dışı bazı genler vitiligo ile ilişkilendirilen genlerdendir (15). Ancak monozygotik ikizlerde konkordansın yalnızca %23 olması vitiligo gelişiminde genetik dışı faktörlerin de önemli rolü olduğunu göstermektedir (16).

#### **2.1.4. Etyopatogenez**

Vitiligonun etyolojisi net olmamakla birlikte bu konuda çeşitli teoriler mevcuttur. Bunlardan en önemlisi otoimmün hipotezdir (17).

##### **2.1.4.1. Otoimmün hipotez**

Vitiligoya otoimmün komorbiditelerin sık eşlik etmesi ve immünesupresif tedaviye yanıt alınması, vitiligo etyopatogenezinde otoimmün mekanizmaların rolünü desteklemektedir. İmmünite reaksiyonları hücre aracılı, humoral (antikor aracılı) ve sitokinler yoluyla olabilmektedir (18).

SOX 9 ve SOX 10 nöral krestten köken alan, hücre diferansiyasyonunda görevli transkripsiyon faktörleri olup; otoimmün poliglanduler sendrom 1 ile ilişkili otoantijenlerdir. Hedstrand ve ark. vitiligo hastalarının bir kısmında da bu moleküllere karşı otoantikor gelişimi saptamıştır (19).

Vitiligo-ilişkili melanosit antijenleri üzerine araştırmalar son yıllarda artmıştır. Lamin A/C, TRP-1, and melanin-concentrating hormone receptor 1, vimentin X1 bu antijenlerden bazılarıdır. Bu otoantijenlerin ve epitoplarnın

bulunması vitiligo patogenezi ve tedavisinin aydınlatılmasında büyük önem taşımaktadır (20).

Vitiligolu hastalarda perilezyonal deride normal deriye göre melanositlerin daha düşük yoğunlukta olduğu görülmüştür. Vitiligolu hastaların perilezyonal derisinde T hücrelerinde IL-2R sentezi ve CD8:CD4 oranında dramatik artış vardır (21). Yine bu hastalarda perilezyonal deride IL 17-A ve IL-1b düzeylerinde de artış saptanmıştır (22). Vitiligo hastalarında periferal kanda Melan-A spesifik CD8 T hücrelerinin sıklığında artış tespit edilmiştir ve sayılarının hastalık şiddetiyle korele olduğu belirtilmiştir. Bu nedenlerle melanosit hasarının sitotoksik CD8 T hücre aracılı da olabileceği düşünülmektedir (23).

#### **2.1.4.2. Nöral teori**

Bu teoride pigment hücrelerinin, sinir uçlarından salgılanan bazı nörokimyasal mediyatörler tarafından tahribata uğradığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda nöropeptit Y (NPY), nöradrenalin, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP), sinir büyüme faktörünün (NGF) vitiligoda rolü olabileceği ileri sürülmüştür (17).

Melanositlerin de sinir hücreleri gibi nöral yarıktan köken alması, segmental tip vitiligoda dermatomal dağılım görülmesi, emosyonel stres ile vitiligonun tetiklenebilmesi bu teoriyi destekleyen özelliklerdendir (24).

#### **2.1.4.3. Biyokimyasal teori-reaktif oksijen ürünleri**

Oksidatif stres hipotezi vitiligo lezyonunda olan dengelenmemiş redoks (redüksiyon-oksidasyon) durumunu esas almaktadır. Bu durum H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi reaktif

oksijen ürünlerinin (ROS) üretimine yol açar. Reaktif oksijen ürünleri de hücre elemanlarını okside ederek melanosit destrüksiyonuna neden olmaktadır (25).

#### **2.1.4.4. Viral teori**

Vitiligo ile kronik hepatit C enfeksiyonu ve otoimmün hepatit arasında kuvvetli ilişki olduğu görülmüştür (26). Vitiligo hastalarında düşük HBV (hepatit B virüsü) seropozitifliği olduğu gösterilmiştir (27). Sitomegalovirüs, Ebstein-Barr virüsü, hepatit E virüsü, herpes virüsü ve HIV ile de vitiligo arasında şüpheli bir ilişki bulunmaktadır (17, 28).

#### **2.1.4.5. İntrinsik teori**

Vitiligo hastalarında melanositlerde ölüme neden olacak intrinsik bir defekt olduğuna ilişkin teoridir. Anormal düz endoplazmik retikulum, temel fibroblast büyüme faktörü (basic fibroblast growth factor=bFGF) gibi melanosit büyüme faktörlerinin eksikliği veya c-kit reseptör ekspresyonunda azalma gibi farklı anormallikler görülebilir (29, 30).

#### **2.1.4.6. Melanositorajik teori**

Koebner fenomeni bu teori ile açıklanabilir. Melanositlerde hafif friksiyon ve/veya diğer stres faktörleri ile bazal tabakadan yukarı doğru migrasyon ve kayıp görülmektedir. Vitiligo hastalarında lezyonlu deride melanositlerin fibronektine adezyonunu inhibe eden bir ekstraselüler matriks molekülü olan “tenascin”in arttığı görülmüş olup, bunun da melanosit kaybını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (12).

#### 2.1.4.7. Entegre teori (Konversiyon teorisi)

Şimdiye kadar bahsedilen teorilerin hepsinin çeşitli dayanakları olsa da, vitiligonun bu patolojik yolların birleşiminin bir sonucu olduğu muhtemeldir. Çoğu araştırmacı vitiligonun tek bir antite değil de, multifaktöriyel etiyojolojiye sahip bir sendrom olabileceğini düşünmektedir (17).

#### 2.1.5. Vitiligonun eşlik ettiği hastalıklar ve sendromlar

**Tablo 1.** Vitiligo ile bağlantılı olan hastalık ve sendromlar (alfabetik sıralı) (12)

Daha çok ilişkili olanlar	Daha az ilişkili olanlar
Addison hastalığı	Akrokeratozis paraneoplastika (Bazex sendromu)
Alopesi areata	Alezzandrini sendromu
Atopik dermatit	APECED sendromu*
Diabetes mellitus	Astım
Halo nevüs	Ataksi telenjektazi
Hipoakuzi	DOPA'ya yanıt veren distoni
Hipoparatiroidizm	Disgamaglobulinemi
İktiyoz	HIV
Kronik ürtiker	İnflamatuvar barsak hastalığı
Oküler anormallikler	Kabuki sendromu
Otoimmün tiroid hastalığı	Kaposi sarkomu
Pernisiyöz anemi	Melanom
Psoriasis	Melanom dışı deri kanseri
Romatoid artrit	MELAS sendromu
	Morfea
	Multipl skleroz
	Myastenia gravis
	Pemfigus vulgaris
	Sağırılık
	Sarkoidoz
	Schmidt sendromu
	Sistemik lupus eritematozus
	Turner sendromu
	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu
	Yirmi tırnak distrofisi

\*APECED: Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis ektodermal distrofi

### **2.1.6. Klinik**

Normal deri ile çevrili keskin kenarlı tebeşir beyazı maküller veya yamalar şeklindedir. Genellikle yüz, eller, periorifisiyel bölgeler, areola ve aksilla tutulumu görülür. Çevreleyen epidermisteki depigmentasyonu sıklıkla lökotrişi takip eder. Nadiren mukozalar ve melanosit içeren iç organlar da etkilenebilir (31).

### **2.1.7. Vitiligo klinik tipleri**

Vitiligo klinik olarak segmental ve non-segmental olmak üzere iki ana formda bulunabilir. Non-segmental vitiligonun jeneralize, akrofasiyal ve universal olmak üzere üç ana alt tipi vardır (11). Ayrıca segmental vitiligo şeklinde başlayıp zaman içinde non-segmental vitiligo kliniğinin görüldüğü karma tip tanımlanmıştır (32). Bunların dışında literatürde fokal ve mukozal tip vitiligo, sınıflandırılmayan formlar olarak tanımlanmıştır (3). Fokal vitiligoda az sayıda, küçük, segmental dağılım göstermeyen izole beyaz maküller görülür. Mukozal vitiligoda ise sadece oral veya genital mukoza tutulumu söz konusudur (Tablo 2) (15).

**Tablo 2.** Vitiligonun sınıflandırması (15)

Sınıflandırma	Alt tip	Özellikler
Non-segmental vitiligo	Akrofasiyal	Genellikle yüz, baş, el ve ayaklara sınırlı
	Jeneralize	Özellikle eller, parmaklar, yüz ve travmaya maruz kalan yerlerde görülen simetrik maküller
	Mukozal (en az iki bölge tutulumu mevcut)	Oral ve/veya genital mukoza tutulumuna deri tutulumunun eşlik etmesi
	Universal	Depigmentasyon vücut alanının %80-90'ını etkiler.
Segmental	Unisegmental	Tek alanda lokalize bir veya daha fazla depigmente makül
	Bisegmental	Unilateral veya bilateral olabilen iki segmental tutulum
	Plurisegmental	Unilateral veya bilateral çok sayıda segmental lezyon varlığı
Karma	Segmental ve non-segmental vitiligonun birlikte bulunması	Segmental vitiligonun en az 6 ay sonra non-segmental vitiligoya dönmesi. Segmental vitiligoda dermatomal segmentin en az %20'si etkilenmiştir.
Sınıflandırılmamış	Fokal	Segmental dağılım göstermeyen izole maküller mevcuttur. 2 yıl süreyle non-segmental vitiligoya dönüşüm görülmemelidir.
	Mukozal (yalnızca tek bölge tutulumu mevcut)	Yalnızca oral veya genital mukozanın tutulumu

### **2.1.8.Tanı**

Tanı esas olarak klinik bulgular ışığında konulmaktadır. Aslında vitiligoyu tespit etmek için özel bir test bulunmamaktadır. Özellikle tiroid ve adrenal bezler olmak üzere organ spesifik otoantikörlerin varlığının değerlendirilmesi yardımcı olabilir. Bazı belirsiz lezyonların tespiti için Wood lambası ile değerlendirme yararlı olabilir (15).

### **2.1.9. Ayırıcı tanı**

Non-segmental vitiligoda maküller homojen depigmentasyon gösterir ve sınırları belirgindir. Güneş maruziyeti sonrasında depigmente ve normal pigmente deri arasında hiperpigmente sınır oluşur. Hızlı ilerleyen hastalıkta yamasal depigmentasyona noktasal tarzda depigmentasyon öncülük eder (33). Non-segmental vitiligonun ayırıcı tanısına giren hastalıklar Tablo 3’de özetlenmiştir (34).

Segmental vitiligoda ise maküller daha düzensiz sınırlara sahip olup, pigment kaybı non-segmental vitiligodaki kadar homojen değildir(33). Özellikle nevus depigmentosus gibi bazı durumlar segmental vitiligo ile karışabilir(35).

**Tablo 3.** Non-segmental vitiligonun ayırıcı tanısı

Tanı	Özellikler
Kalıtımsal veya genetik olarak indüklenmiş hipomelanoz	Doğumda bulunur, ancak hipopigmente yamalar güneş ile ilk temas zamanına kadar fark edilmeyebilir (bazen 2-3 yaşa kadar), pozitif aile öyküsü sıktır.
-Piebaldizm	Beyaz perçem, gövde ön yüz orta hatta depigmentasyon, bilateral bacakta depigmentasyon; otozomal dominant
-Tuberoskleroz	Küçük veya büyük hipopigmente lekeler (tütün yaprağı lekeler), epilepsi, tipik olarak daha geç beliren kutanöz semptomlar (shagreen patch, anjiyofibrom); otozomal dominant
-İto hipomelanozu	Lineer dağılım, unilateral/bilateral hipopigmente şeritler; sporadik; kromozomal veya genetik mozaizm
-Waardenburg sendromu	Beyaz perçem, hipertelorizm, sağırılık; konjenital megakolon ile muhtemel ilişki (Hirschsprung hastalığı)
Postenflamatuar hipopigmentasyon	Eş zamanlı primer hastalık görülebilir. Tanı koymakta güçlük çekiliyorsa biyopsi yararlıdır.
Paramalign hipomelanoz	
-Mikozis fungoides	Biyopsi tanısaldır
-Amelanotik melanom	Wood lambası altında depigmentasyonun sınırları vitiligodaki kadar net değildir ve depigmentasyon genellikle sınırlıdır.
Paraenfeksiyöz hipopigmentasyon	
-Tinea versikolor	Lezyonların şekli, dağılımı, skuam içermesi, tedavi edilmemiş lezyonlarda yeşil floresans görülmesi tanıda yardımcıdır.
-İndetermine lepra	Hipokromik yamalarda hipoestezi görülür.
Kazanılmış maküler hipomelanoz	Genç erişkinlerde görülür ve sıklıkla rekalsitran pitriazis versikolor olarak tanımlanır; sırt alt kısm ve aksillada tutulum daha belirgindir; Propionibakterium aknes'in depigmentasyona yol açtığından şüphelenilmektedir.
Posttravmatik lökoderma	Derin yanık ve skar sonrası görülür. Skar dokusunun belirgin olmadığı durumlarda ayırt etmek zordur.
Melazma	Hiperpigmente yüz lezyonlarının görece hipokromik normal deriyi çevrelemesi sonucu bu durum ortaya çıkar. Diğer vücut alanlarının muayenesi kesin tanıya ulaştırır.
Mesleki ve ilaç ilişkili depigmentasyon	
-Mesleki	Fenol ve katekol türevleri ile temas (yapıştırıcılar, deodorantlar, boyalar, parfümler, deterjanlar, insektisidler, antiseptikler, plastik ürünler, lateks eldivenler mürekkep, sentetik yağlarda bulunur)
-İlaç ilişkili	Sistemik ilaçlar (klorokin, flufenazin, fizostigmin, imatinib), topikal ilaçlar (imikimod)

### **2.1.10. Vitiligoda presipite edici faktörler**

Hastalar sıklıkla vitiligo başlangıcını ciddi emosyonel travma yaratan doğum, ölüm, kaza ve hastalık gibi spesifik bir olay ile ilişkilendirilmektedir (36). Vitiligonun tetikleyicileri arasında ciddi güneş yanığı veya kesi gibi deri travması, bazı kimyasallara maruziyet, gebelik ve emosyonel stres sayılabilir. Travma bölgesinde yeni lezyon oluşması Koebner fenomeni olarak adlandırılır. Hann ve ark, Koebner fenomeni pozitifliği, ailede vitiligo öyküsü, non-segmental vitiligo ve mukozal tutulumlu vitiligoyu hızlı progresyonla ilişkili bulmuştur (37).

### **2.1.11.Histopatoloji**

Histopatolojik bulgular lezyon yaşına göre değişkenlik göstermektedir. Yeni bir lezyonda bazal hipomelanozis, likenoid interfaz dermatiti, akantoz, ekzositoz, spongiyoz, melanofajlar görülebilmekle birlikte tanısal değildir. Melanosite özgü immünohistokimyasal belirteç olan Melan-A ile melanosit sayısında azalmanın gösterilmesi tanı koydurucudur. Tam gelişmiş bir vitiligo lezyonunda minimal inflamatuvar infiltrat, melanositler ve epidermal pigmentasyonda tam kayıp görülür. Işık mikroskopisi bulguları; DOPA, gümüş nitrat ile negatif boyanma, melanositlere karşı monoklonal ve poliklonal antikörlerin gösterilmesi ile desteklenir. Keratinosit ve melanositlerde dejeneratif değişiklikler de gösterilmiştir (38).

### **2.1.12.Tedavi**

Tedavide amaç deride repigmentasyon sağlamaktır. Özellikle el gibi kronik fiziksel travmaya açık bölgeler tedaviye daha az yanıt vermektedir. Spontan repigmentasyon ise hastaların %1-25'i arasında görülür (39). Vitiligonun

tedavisi pek tatmin edici değildir. Tedaviye cevap verenlerde de relaps riski mevcuttur (40). Vitiligo için mevcut tedaviler fiziksel, medikal ve cerrahi olarak üçe ayrılır(41).

### **2.1.12.1.Fiziksel tedaviler**

#### ***2.11.12.1.1.Dar bant ultraviyole B (dbUVB)***

Dar bant ultraviyole B (dbUVB) tedavisinin vitiligoda kullanımını ilk olarak 1997 yılında Westerhof ve Nieuweboer-Krobotova bildirmiştir (42). Dar bant UVB  $311\pm 2$  nm dalga boyuna sahiptir (41). Vitiligoda iki farklı mekanizma ile repigmentasyon sağlar. Birincisi; immunsupresyon oluşturarak melanosit hasarının engellenmesidir. Diğeri ise bFGF ve endotelin üretimini artırarak melanosit sayısında artış sağlamasıdır (43). UV ayrıca kıl folikülü ve muhtemelen interfoliküler epidermiste bulunan melanosit kök hücrelerini aktive etmektedir (41).

Dar bant UVB, topikal UVA tedavisinden daha etkilidir. Daha hızlı repigmentasyon sağlarken, normal ve depigmente deri arasında daha az kontrast farkı oluşturur. Eritem ve fototoksik yan etkiler de daha az görülür. Epidermal kalınlaşma ve atrofi gibi uzun dönem yan etkiler de PUVA'ya göre daha az görülür. Etkinliği PUVA ile kıyaslanabilir düzeyde olup, psoralene bağlı yan etkilerin görülmemesi, azalmış kümülatif doz ve fotokarsinogenez de diğer avantajlarıdır (41). Ayrıca Jones ve arkadaşları, dbUVB tedavisinin oral PUVA'ya göre daha tatmin edici ve etkin olduğunu göstermiştir (44). Başlangıç dozu  $100-250 \text{ mJ/cm}^2$ 'dir. Lezyonda tatminkar bir eritem sağlanana kadar her

uygulamada %10-20'lik artışlar yapılır. Haftada 2-3 kez önerilir, ancak takip eden iki gün uygulanmaz (1).

Dar bant UVB çocuklarda, hamilelerde, süt veren kadınlarda, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kullanılabilir. Jeneralize vitiligolu çocuk (6 yaş üzeri) ve erişkinlerde dbUVB birinci tedavi seçeneği haline gelmiştir (1).

Dar bant UVB tedavisinin vitiligodaki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Vitiligoda kıl foliküllerinin dış kök kılıflarındaki inaktif (dopa-negatif) melanositler etkilenmezken, epidermiste bulunan aktif melanositlerin selektif olarak yıkımı söz konusudur (45). Hastalığın patogenezinde T lenfositlerin rolü olduğu için, psoriasisde gösterilen dbUVB tarafından indüklenen T lenfosit apoptozunun (46), vitiligo lezyonlarındaki repigmentasyonda da rol oynayabileceği düşünülmektedir. Repigmentasyon, kıl folikülündeki dopa-negatif, amelanotik melanositlerin aktive olarak proliferasyonu, melanin üretimi ve çevreleyen depigmente deriye doğru göçü sonucu kıl folikülünde başlar (47). Melanositler ile keratinosit ve fibroblastları içeren diğer hücreler arasında in vitro olarak melanojenik parakrin sitokin ağı olduğu gözlenmiştir. Melanositlerin mitogenezi, melanogenez ve melanosit göçü; IL-1, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), lökotrien C4, bFGF, membran tipi kök hücre faktörü, büyüme ilişkili onkogen-a, hepatosit büyüme faktörü,  $\alpha$ -MSH, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör, ve Endotelin-1'i (ET-1) içeren çeşitli sitokin ve inflamatuvar mediatörler tarafından uyarılır. IL-1 $\alpha$ , mitojenik ve melanojenik özellikleri olan potent vazokonstrüktif peptid ET-1 sentezini uyarmaktadır (47). Imokawa ve arkadaşları, UVB

maruziyeti sonrası insan keratinositlerinde in vitro ve in vivo olarak ET-1, IL-1 $\alpha$  ve tirozinaz ekspresyonunda artış olduğunu göstermiştir (48). Noborio ve arkadaşları doku kültüründe dbUVB, excimer ışık ve excimer lazer maruziyeti sonrasında belirgin ET-1 artışı gözlerken; geniş bant UVB ile belirgin bir artış saptamamıştır (49). Dar bant UVB ayrıca melanositlerde fosforile fokal adezyon kinaz (p125 FAK) ve matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) ekspresyonunu uyararak da etki edebilmektedir (50).

#### ***2.11.12.1.2.Dar bant UVB mikrofototerapi***

Mikrofototerapi, UV ışığın fotoyaşlanma, telenjiektazi, fazla bronzlaşma gibi uzun dönem yan etkilerini önlemek amacıyla geliştirilmiştir. 311 nm dalga boyundaki ışığın sadece hipopigmente alanlara uygulanması ile hem total radyasyon dozu hem de ultraviyole tedavisinin yan etkileri azaltılmış olur. Ayrıca bu metodla farklı bölgelere farklı dozlarda ultraviyole ışığı uygulamak da mümkündür (51).

Mikrofototerapi özellikle lokalize, segmental ve vücut yüzey alanının %20'sinden azının tutulduğu bilateral simetrik vitiligoda yararlıdır (52).

#### ***2.11.12.1.3.Dar bant UVB excimer lazer ve monokromatik excimer ışık***

Ultraviyole B excimer lazer (XeCl) ve monokromatik excimer ışık 308 nm dalga boyunda UV ışık kullanır ve klasik dbUVB tedavisine benzer olup, vitiligo tedavisi için daha selektif ve daha az yan etkiye sahiptir. Lokalize ve segmental vitiligoda, özellikle genç hastalarda yararlıdır (53, 54).

#### **2.11.12.1.4.PUVA**

Psoralenli UVA (PUVA) tedavisinin vitiligoda kullanımı oldukça eskidir, ancak aktinik hasar, katarakt ve deri kanseri gibi potansiyel uzun dönem yan etkileri nedeniyle pediatrik hastalarda önerilmemektedir. PUVA tedavisi ile alınan kümülatif radyasyon dozu diğer tedavi seçeneklerine göre daha fazladır (41).

Günümüzde bu tedavi yerine daha güvenli ve daha az yan etkisi olan diğer tedavi seçenekleri tercih edilmektedir (55). Ancak psoralenin banyo suyunda dilüe edilmesi ile karakterize banyo PUVA veya psoralenin lokal uygulanması sonrası UVA maruziyeti şeklindeki tedavi yöntemleri, daha az UVA radyasyon maruziyeti ve psoralenin sistemik absorpsiyonunun minimize edilmesi dolayısıyla daha geniş güvenlik aralığı sağlamaktadır (56, 57). Bu yöntemlerle sistemik PUVA tedavisinin muhtemel oküler toksisitesi de önlenmiş olmaktadır. Psoralen ile güneş ışığının da (PUVAsol) iyi klinik sonuçları olduğu belirtilmektedir (58).

#### **2.1.12.2.Medikal tedaviler**

##### **2.1.12.2.1.Kortikosteroid tedavisi**

Topikal steroidler çoğu dermatolog tarafından birinci basamak tedavi olarak görülmektedir (55). Düşük maliyet, kullanım kolaylığı, evde kullanılabilirlik avantajları arasındadır. Güçlü topikal steroidler sınırlı alanların tedavisinde özellikle de yüz (göz kapağı haricinde), diz ve dirseklerde oldukça etkilidir. Proksimal ekstremiteler ve gövde lezyonları da iyi yanıt verirken, distal ekstremitelerin yanıtı zayıftır (59). En etkili topikal steroidler sınıf 2 (betametazon valerat %0,1-0,2) ve sınıf 1 (klobetazol propionat %0,05) gibi yüksek potensli

sınıftakilerdir. Günde bir veya iki defa 2-4 ay süreyle uygulanır. Sınırlı bir zaman için ve lokalize vitiligoda (vücut yüzey alanının %10'undan az tutulum) kullanılabilir. 3 ay sonunda herhangi bir iyileşme görülmezse bilinen yan etkilerin önüne geçmek için tedavi bırakılmalıdır (60). İntralezyonel veya sistemik kortikosteroidler vitiligo tedavisinde önerilmemektedir(41).

#### **2.1.12.2.2.Kalsinörin inhibitörleri**

Takrolimus merhem vitiligo tedavisinde etkilidir ve özellikle yüz-boyun yerleşimli ve uzun süreli lezyonlarda güvenlidir. Çocuklarda da kullanılabilir. Topikal kullanımı sistemik immunsupresyon yapmasa da, deri üzerindeki uzun dönem riskleri hala bilinmemektedir (61).

Pimekrolimus kremin de vitiligo tedavisinde benzer şekilde etkili olduğu görülmektedir. 68 vitiligo hastasında yapılan çift körlü plasebo kontrollü bir çalışmada pimekrolimus %1 kremin özellikle yüzde uygulandığında dar bant UVB'nin etkisini arttırdığı gösterilmiştir (62).

#### **2.1.12.2.3.Vitamin D3 analogları**

Vitiligo lezyonunda keratinosit ve melanositlerde defektif kalsiyum alımı ve yüksek tioredoksin düzeylerinin tirozinaz aktivitesini azaltarak melanogenezi inhibe edebileceği üzerinde durulmuştur (63). İnsan melanositlerinde 1,25(OH)vit D3 reseptörlerinin varlığı da gösterilmiştir (64). Kalsipotriol gibi sentetik vitamin D türevleri ile bu reseptörlerin uyarılabileceği ve bozulmuş kalsiyum homeostazının düzelebileceği üzerinde durulmuştur. Yapılan çalışmalar topikal kalsipotriolün tek başına pek etkili olmadığını(65); dbUVB veya PUVA ile

kombine kullanılmasının, monoterapiye göre etkinliğini artırdığını göstermiştir(66, 67).

#### ***2.1.12.2.4.Depigmentasyon tedavisi***

Kimyasal depigmentasyon çok yaygın vitiligoda, kullanımının iyi açıklanması ve dikkatli uygulanmasının sağlanması halinde verilmelidir. Hidrokinon içeren preparatların (en sık %20 hidrokinon içeren monobenzil eter) kullanımı ile 1 yıl içinde kalıcı depigmentasyon sağlanabilir (40). Yaygın vitiligoda lazer tedavisi de depigmentasyon sağlamak için kullanılacak diğer bir tedavi seçeneğidir (68).

#### **2.1.12.3.Cerrahi tedavi**

Cerrahi tedavi medikal tedavinin etkisiz olduğu hastalarda yararlı olabilir. Çeşitli teknikler mevcuttur.

Bül greft tekniğinde verici bölgede subepidermal bül oluşturulur. Oluşturulan bülün tavanı dermabrazyona uğratılan alıcı bölgeye aktarılır (69). Tam repigmentasyon hastaların %90 kadarında izlenir (70). Repigmentasyon sağlanamamasının önemli bir nedeni vitiligolu derinin Koebner yanıtıdır (71).

Parsiyel kalınlıkta deri grefti ile geniş alanlarda repigmentasyon sağlanabilmektedir. Agrawal ve arkadaşlarına göre %100'e yakın oranlarda repigmentasyon sağlamak mümkündür(71).

Punch greftleme en basit ve ucuz cerrahi prosedürdür. Ancak yalnızca küçük alan tutulumlarında yararlı olabilir. Malakar ve arkadaşları bu yöntem ile hastaların %74,5'inde %90-100 arasında repigmentasyon gözlemlediklerini belirtmişlerdir (72).

Otolog melanosit süspansiyon transplantasyonu yönteminde ise verici alandan alınan materyalden keratinosit ve melanosit süspansiyonu hazırlanır ve alıcı bölgeye transplante edilir (15). Bir çalışmada 12 ay sonunda bu tedavi uygulanan hastaların %77'sinde en az %70 repigmentasyon gözlenmiştir (73). Bu prosedür oldukça pahalı olup, doku kültür laboratuvarı gerektirmektedir.

#### **2.1.12.4.Diğer tartışmalı tedaviler**

##### ***2.1.12.4.1.Psödokatalaz***

Vitiligo hastalarında katalaz enzim aktivitesinde azalma olduğu bilinmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar arasında topikal psödokatalazın hem etkili hem etkisiz olduğunu gösterenler mevcuttur. Çelişkili sonuçlar nedeniyle ileri araştırmalar gerekmektedir (74).

##### ***2.1.12.4.2.Efalizumab***

Psoriasis nedeniyle efalizumab kullanan bir hastanın vitiligo lezyonlarında repigmentasyon olduğu rapor edilmiştir. T hücre göçü ve aktivasyonunu inhibe eden efalizumabın bu vakadaki etkisi, vitiligo patogenezindeki otoimmün hipotezi desteklemektedir (75).

##### ***2.1.12.4.3.Sistemik antioksidan tedavi***

Bu yaklaşımın temeli, vitiligonun doğal antioksidan mekanizmaların eksikliğinden kaynaklandığı hipotezine dayanmasıdır. Klinik çalışmalarla onaylanmamış olmasına rağmen, bazı doktorlar tarafından selenyum, metionin, takoferoller, askorbik asit, ubikinon, vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit önerilmektedir (1).

## 2.2. D VİTAMİNİ

D vitamininin yeryüzündeki en eski hormonlardan biri olduğu düşünülmektedir. Erken yaşam formlarından olan fitoplanktonlardan insanlara kadar pek çok canlıda D vitamini sentezi olduğu gösterilmiştir (76).

Vitamin olarak adlandırılrsa da, insanlar tarihsel olarak D vitamini gereksiniminin büyük kısmını gün ışığından karşıladığı için, teknik olarak vitamin değildir (6). D vitamininin metabolizmada pek çok önemli görevi olduğu bilinmekle birlikte yapılan çalışmalar D vitamininin her geçen gün pek çok hastalıkla ilişkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

Deride bulunan 7-dehidrokolesterol ultraviyole B radyasyona maruz kalınca pre-vitamin D<sub>3</sub> oluşturur. Pre-vitamin D<sub>3</sub> tekrar termal izomerizasyona uğrar ve vitamin D<sub>3</sub>'e dönüşür. Deride sentezlendikten veya diyetle alındıktan sonra vitamin D<sub>3</sub>, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak karaciğere transport edilir ve burada 25(OH) D vitaminine hidroksile edilir. Böbrekte ilave hidroksilasyon ile biyolojik olarak aktif form olan 1 $\alpha$ ,25 dihidroksivitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) sentezlenir. Bu basamak böbreklerde sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Paratiroid hormon (PTH), hipokalsemi, ve hipofosfatemi ile indüklenirken, hiperfosfatemi, fibroblast büyüme faktörü-23 ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> tarafından inhibe edilir (6).

Vitamin D bağlayıcı protein ile böbreklerden organlara ve dokulara taşınan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, hücreye girip nükleusta bulunan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak gen ilişkili etkilerini; membrandaki VDR üzerinden de gen ilişkili olmayan etkilerini gösterir. VDR gen transkripsiyonu ve hücre fonksiyonunu

düzenleyen, D vitamininin çoğu etkisine aracılık eden ligandla aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür. Çoğu dokuda VDR eksprese edilmekte ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  insan genomunun yaklaşık %3'ü üzerinde düzenleyici rol oynayabilmektedir (77, 78). D vitamininin tipik etkisi mineral metabolizması ve kemik doku ile ilgilidir. Bağırsak, kemik, paratiroid bez ve böbrek üzerine etki ederek kandaki kalsiyum ve fosfat düzeylerini düzenler. Bunun haricinde D vitamininin hormon sentezi, immün fonksiyon, hücresel çoğalma ve farklılaşmanın düzenlenmesinde de rolü bulunmaktadır (79).

Keratinositler VDR eksprese eder. Epidermisin vaskülarize olmaması, kandan keratinositlere  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  girişini zorlaştırmakta olup, keratinositlerin normal farklılaşma ve fonksiyon göstermesi için serum  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  konsantrasyonunun daha yüksek düzeyde olması gerekmektedir. Epidermis 25-hidroksilaz aktivitesi olan CYP27 A1 ve  $1\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi olan CYP27B1 mitokondiriyal enzimlerini içermektedir. Keratinositler otonom  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  yolağı içeren vücuttaki tek hücre grubudur. Epidermal kalsitriol keratinositlerdeki hücre çoğalması, farklılaşması, apoptoz ve inflamasyon reaksiyonlarında rolü olan çeşitli genler üzerinde düzenleyici etki gösterir (80).

D vitamininin diyetteki kaynakları hem  $\text{D}_3$  (karaciğer, balık yağı, balık, yumurta sarısı), hem de  $\text{D}_2$  (mantar) formunu içerir.  $\text{D}_2$  maya ve mantar hücre membranındaki ergosterolden UVB radyasyon ile sentezlenir.  $\text{D}_2$  formu gıdalarda ve suplemanlarda bulunmaktadır. Çeşitli gıdalara D vitamini takviyesi yapılmıştır. Bunlar arasında hazır reçeller, portakal suyu, süt ve süt ürünleri bulunmaktadır.

Bebek mamalarına Amerika'da 40-100 IU/100 kcal, Kanada'da 40-80 IU/100 kcal D vitamini takviyesi yapılması zorunlu hale getirilmiştir (81).

D vitamini yağ dokuda depolanarak, zaman içinde dolaşıma salınabilmektedir. Serum 25(OH) D vitamini konsantrasyonu ölçümü, vücudun D vitamini durumunun belirlenmesinde en iyi yöntemdir. 25(OH) D vitamininin yarı ömrü yaklaşık 3 hafta olup, vücutta bulunan diğer D vitamini formlarından daha uzundur. Bu da serumdaki konsantrasyonunun diğer formlardan daha kararlı seyretmesi ve ölçümünün daha güvenilir olmasını sağlamaktadır (82).

### **2.2.1. D vitamini ile Ultraviyole Işık İlişkisi**

Yeterli D vitamini sentezi için güneş ışığı (esas olarak UVB) gerektiği bilinmektedir. Paradoksik olarak solar radyasyonun deri için en zararlı faktörlerden biri olduğu da bilinmektedir. UVB (280-320 nm) direk DNA ve hücre hasarı yaparak deri neoplazilerinin gelişimine yol açmaktadır. UVA (320-400 nm) ise esas olarak deri yaşlanmasından sorumludur. Son birkaç dekatta bilim adamları güneşlenmenin potansiyel tehlikeleri hakkında insanları uyarmaktadır (83). Genel olarak güneşten sakınmak da D vitamini eksikliğini beraberinde getirmektedir. Deride optimal D vitamini sentezinin gerçekleşmesi için aşırı güneşlenmeye gerek yoktur. Güneşli bir günde (0,25-0,5 minimal eritem dozu) 15 dakika süreyle kol ve bacakların güneşe maruziyeti 2000-4000 IU D vitamin sentezi için yeterlidir (84).

D vitamini sentezinde UVB kaynaklarının etkili olduğu, UVA'nın etkisiz olduğu; dbUVB'nin de, geniş bant UVB'ye göre daha etkili olduğu bilinmektedir (85). İnsanlarda D vitamini sentezi vücut kitle indeksi, deri pigmentasyonu, ışık

kaynağına maruz kalan deri alanı ve bazal serum 25(OH) D vitamini gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. UVB fototerapisi D vitamini düzeyini belirgin olarak artırmaktadır. UVB kaynaklarına bağlı D vitamini sentezi doğrusal olmayan bir seyir gösterir. Düşük total UV dozlarının D vitamini düzeyi artışında önemli etkisi olduğu görülürken, yüksek dozlarda aynı oranda artış devam etmemektedir. Bazal 25(OH) D vitamini, UV tarafından indüklenen 25(OH) D vitamini artış miktarını etkilemektedir. Bazal 25(OH) D vitamini konsantrasyonu 50-60 nmol/L düzeyini aştığında, UV fototerapinin D vitamini sentezi üzerine olan etkisi azalmaya başlamaktadır (86). Uzamış UV maruziyeti, pre-vitamin D ve D vitamininin fotoizomerizasyon ile inaktif formlara dönüşümüne veya pre-vitamin D'den 7-dehidrokolesterol üretimine neden olmaktadır (87).

### **2.2.2. D vitamini – Deri pigmentasyonu ilişkisi**

D vitamini, VDR aracılığıyla etki ederek epidermal melanin ünitesinin korunması ve melanosit bütünlüğünün sağlanmasında görevli olup, bunu iki ana mekanizma ile gerçekleştirir. Birincisi, melanositlerin aktivasyon, proliferasyon, göç ve pigmentasyon yollarının kontrolüdür. İkincisi ise, T hücre aktivasyonu üzerindeki düzenleyici etkisidir. D vitaminin etkisiyle, T hücrelerinin erken G1 fazından geç G1 fazına geçişi engellenir ve özellikle TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi sitokinleri kodlayan genlerin ekspresyonu inhibe edilir (88). D vitamininin melanositler üzerinde uyarıcı etkisinin yanında melanosit gelişiminde inhibitör etkisini de gösteren çalışmalar mevcuttur. İnsan malign melanom hücre kültürlerinde 1,25(OH) D<sub>3</sub>'ün inhibitör etkisi gösterilmiştir (89). D vitamininin melanositler üzerine etkisinin hangi mekanizma ile gerçekleştiği henüz tam olarak

anlaşılamamıştır. D vitamininin melanojenik sitokinleri [daha çok endotelin-3(ET-3)] ve melanosit yaşayabilirliği ile maturasyonunda en önemli düzenleyicilerden biri olan SCF/c-KİT sistem aktivitesini koordine ettiği düşünülmektedir. D vitamininin antioksidan özellikleri ile deride koruyucu olarak görev yaptığı da üzerinde durulan mekanizmalardandır (88). Ayrıca diğer hücrelerde olduğu gibi melanositlerde de kalsiyum akışını koordine ederek, melanosit kaybına yol açan bozulmuş kalsiyum akışını düzelttiği düşünülmektedir (63).

### **2.3. IL-33 (İNERLÖKİN-33)**

IL-33 ilk olarak yüksek endotelial venüllerin endotel hücrelerindeki bir nükleer faktör şeklinde rapor edilmiştir, bu nedenle NF-HEV olarak adlandırılmıştır (90). 2005 yılında Schmitz ve arkadaşları, NF-HEV'in yapısal benzerlik göstermesi nedeniyle aslında IL-1 sitokin süper ailesinin bir üyesi olduğunu göstermiştir. Bunun üzerine NF-HEV, IL-33 (IL-1F11 olarak da bilinir) olarak tekrar isimlendirilmiştir (91).

IL-33, IL-1 ailesinin yeni tanımlanmış bir üyesi olup, Th2 sitokinlerinin (IL-4, IL-5 ve IL-13) artışına neden olmaktadır. İnterlökin 1 reseptör-benzeri 1 protein (IL-1RL1 ve ST2 olarak da bilinir) için ligandır (92). IL-33; fibroblastlar, epitelyal hücreler, endotelial hücreler ve aktive makrofajlar tarafından eksprese edilir (93). IL-33 hasar indüklü stres, patojenler veya hücre ölümüne karşı lokal immün hücreleri aktive ederek alarmin olarak görev yapar (94). Biyolojik olarak

aktif IL-33, IL-1beta ve high-mobility group box 1 proinflamatuvar sitokinlerine benzer şekilde hücre apoptozu veya nekrozu ile salınır (95).

IL-33 proform (30 kDa) halinde sentezlenir. Pro-IL-1 $\alpha$ 'nın aksine pro-IL-33 biyolojik olarak aktiftir. Pro-IL-1 $\alpha$  gibi nükleer lokalizasyona da sahiptir. Bu sayede hem intraselüler nükleer faktör hem de ekstraselüler sitokin görevi görmektedir (96). Kalpain, katepsin G ve elastaz gibi proteazlar pro-IL-33'ü daha potent matür formlarına ayırabilir (97).

IL-1 ve IL-18'in aksine, IL-33 sentezlendiği hali ile aktiftir ve genellikle hücre nekrozu sonucu salınarak otokrin ve parakrin yolla inflamasyonu tetikler (98). ST2 ve IL-1R aksesuar proteinini içeren heteromerik reseptörü kullanır (99). Proteinin membrandaki kısmı olan ve T1 olarak da bilinen ST2, ST2 geni tarafından sentezlenir; özellikle mast hücreleri ve aktive Th2 hücreleri olmak üzere çoğu hücrede eksprese edilir (100, 101). ST2 alternatif uçbirleştirme ile çözünebilir formu olan sST2'yi oluşturabilir, bu protein de yanıtıcı reseptör olarak görev yapar (102).

Yakın zamanlı çalışmalarda psoriatik keratinositlerden IL-33 salınımı olduğu ve atopik dermatit ve psoriasis lezyonlarında, sağlıklı deriye göre IL-33 ekspresyon düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir (103, 104). Ayrıca IL-33'ün sıçan modellerinde IL-13'e bağlı deri fibrozisini indüklediği bildirilmiştir (105). İnsizyonel yara oluşturulan sıçan modellerinde deride IL-33 mRNA ve protein düzeylerinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (106).

IL-33/ST2 aksı immunopatoloji ve inflamasyonda önem kazanmaktadır. IL-33'ün serum düzeyleri pek çok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta artmıştır.

Bunlar arasında vitiligo, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, Graves hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı bulunmaktadır (107).

Yapılan çalışmalarda vitiligo lezyonlarında IL-33 düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Keratinositlerden artan oranda salınan IL-33'ün sitokin salınımını etkilediği ve vitiligoyu alevlendirdiği düşünülmektedir (8). Ayrıca bir çalışmada IL-33 düzeyinin vitiligo hastalarında serumda da kontrole göre arttığı gösterilmiştir (108). Bu veriler IL-33'ün vitiligo patogenezindeki yolaklarda rolü olduğunu düşündürmekle birlikte, tedavi açısından da hedef alınabilecek bir sitokin olabileceğini akla getirmektedir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamızda, Eylül 2012 - Eylül 2014 tarihleri arasında kliniğimizde vitiligo nedeniyle 3 seans/hafta sıklıkta dbUVB tedavisi başlanarak 48 seansı (4 ay) tamamlamış hastaların tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. Çalışma öncesinde GÜTF etik kurul onayı alınmıştır (09/03/2015-122).

Kliniğimizde 42 adet 120 watt gücünde TL01 tip lamba içeren Waldmann marka, UV 7002 model dbUVB cihazı ile tüm vücut fototerapisi uygulanmaktadır. Uygulanan standart tedavi programı haftada 2 (Pazartesi-Perşembe veya Salı-Cuma) veya 3 seans (Pazartesi-Çarşamba-Cuma günleri) şeklindedir. Tedavi şemasına 0,1-0,3 J/cm<sup>2</sup> irradyasyon dozu ile başlanarak (deri fototipine göre), hastada eritem, bül gibi yan etki gözlenmemesi halinde takip eden seanslarda doz %20 oranında artırılmaktadır. Semptomatik eritem (yanma, ağrı) ve bül oluşumu halinde lezyonlar gerileyene kadar tedaviye ara verilir. Sonrasında tedaviye yan etkiye yol açan dozun %20'si kadar düşük doz ile tekrar başlanmaktadır. Gözlenen yan etkiler hasta takip kartlarına kaydedilmektedir. Tedavi boyunca hasta UV soğurucu gözlük kullanmaktadır. Kliniğimizde hastaların tedavi öncesi, 24 seans sonrası ve 48 seans sonrasında tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla rutin olarak muayeneleri yapılmakta, hasta takip formlarına not edilmektedir.

#### **3.1. Çalışmamızda yer alan hastaların özellikleri**

Çalışmamıza dahil edilen hastalar GÜTF Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvurarak dbUVB tedavisi planlanıp fototerapi ünitesine yönlendirilmiş; tedavi ile ilgili bilgilendirme sonrasında sözlü ve yazılı onamları

alınmış; vücut yüzey alanının en az %5'i etkilenmiş; Eylül 2012 - Eylül 2014 tarihleri arasında 3 seans/hafta sıklıkta, en az 48 seans dbUVB tedavisi almış olan 18-65 yaş arası vitiligolu hastalardır. Özgeçmişlerinde deri kanseri öyküsü bulunanlar, fotosensitivitesi olan ve/veya fotoduyarlandırıcı ilaç kullananlar, gebe veya emziren kadınlar, vitiligo dışında dermatolojik hastalığı olanlar, D vitamini takviyesi alanlar, böbrek veya karaciğer hastalığı olanlar, son 2 ay içinde vitiligoya yönelik tedavi almış olanlar, rutin kontroller sırasında serum örneği vermeyi kabul etmeyenler ve segmental vitiligo hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kontrol grubu, her hasta için yaş ve cinsiyet eşlenmiş olan sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuştur. Hasta ve kontrolünün serum örnekleme işlemi aynı mevsimde yapılmıştır.

### **3.2. Çalışma planı**

Kliniğimizde fototerapi başlanan vitiligo hastalarının rutin olarak detaylı anamnezleri alınmakta, ayrıntılı fizik muayene bulguları hastalar için oluşturulan fototerapi kartlarına not edilmektedir. Tedavi şeması ve oluşan yan etkiler de bu kartlara yazılmaktadır. Tanı sonrasında rutin olarak tiroid fonksiyon testlerine ve tiroid otoantikör düzeylerine bakılmaktadır.

Çalışmamızda kullanılan fototerapi kartlarında şu bilgiler bulunmaktadır:

- 1- Yaş
- 2- Cinsiyet
- 3- Deri fototipi
- 4- Özgeçmiş

- 5- Otoimmün hastalık (tiroid hastalığı, pernisiyöz anemi, alopesi areata)
- 6- TFT, Tiroid otoantikör düzeyi (anti-T, anti-TPO)
- 7- Sigara kullanım durumu
- 8- Hastalık süresi
- 9- Vitiligo tipi
- 10- Vitiligo durumu (Stabil/Progresif/Regresif)
- 11- Ailede vitiligo öyküsü
- 12- Kümülatif UV dozu
- 13- Yan etkiler

Hastalığın aktivitesi stabil, progresif ve regresif olmak üzere 3 kategoride değerlendirildi. Tedavi öncesindeki son 2 ay içinde hasta tarafından farkedilen yeni lezyon çıkışı olmaması halinde stabil hastalık, tedavi öncesindeki son 2 ay içinde hasta tarafından mevcut lezyonlarda genişleme veya yeni lezyon varlığının bildirilmesi progresif hastalık, vitiligo lezyonlarında tedavi öncesindeki 2 ay içinde spontan iyileşme görülmesi regresif hastalık olarak tanımlandı. Bu sınıflama yapılırken Khurrum ve arkadaşlarının vitiligo ve serum 25(OH) D vitamini ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarındaki sınıflamadan yararlanılmıştır (109).

VYA hesaplanırken hastaların tek el ayasının, vücut yüzeyinin % 0,5'ini oluşturduğu varsayılmıştır. El parmakları bu hesaplama dahil edilmemiştir. Rhodes ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde bu metodun, tek el ayası ve parmaklarının VYA'nın % 1'i olarak kabul edildiği hesaplama daha doğru sonuç verdiği görülmüştür (110). Aynı doktor tarafından hastaların rutin

muayenesi sırasında vitiligodan etkilenen VYA yüzdesi hesaplanarak hasta takip formuna not edilmiştir.

Tedavi öncesi, tedavinin 2. ve 4. aylarında hastaların onayı ile kanları alınmış; alınan kan örnekleri 3000 devirde 20 dakika süreyle santrifüj edilerek serum örnekleri elde edilmiş; ayrıştırılan serum örnekleri çalışılacağı güne kadar, -80 °C’de derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

### **3.3. 25(OH) D vitamini ölçümü**

Serum 25(OH) D vitamini düzeyleri Beckmann marka Access model otoanalizörde kemilüminesans metod ile ölçülmüştür. 25(OH) D vitamini düzeyleri ng/ml olarak verilmiştir.

### **3.4. IL-33 Ölçümü**

Serum IL-33 düzeyi ölçümünde ELISA (enzyme-linked immune sorbent assay) kiti (Katolog No: YHB1737Hu, Lot No: 20160612) kullanılmıştır. Bu kit ile insan IL-33 analizinde biotin ile işaretli antikor kullanılmaktadır, ölçüm prensibi sandviç elisa metodudur. Önceden IL-33 monoklonal antikorlu ile kaplanmış kuyucuklara hasta serumu (IL-33) eklenip, inkübe edilir. İnkübasyon sonrasında biotin işaretli anti IL-33 antikorları eklenir; streptavidin-HRP ile birleşerek immün kompleks oluşumu sağlanır. İnkübasyon ve yıkama sonrasında bağlanmamış enzimler uzaklaştırılır. Sonrasında substrat A ve B eklenir. Solüsyon mavi renk alır ve asidin etkisiyle sarıya döner. Solüsyonun renk tonu ve insan IL-33 konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon vardır. IL-33 seviyeleri ng/L olarak verilmiştir.

IL-33 düzeylerinin ELISA ile ölçümünde temel çalışma prosedürü şu şekildedir:

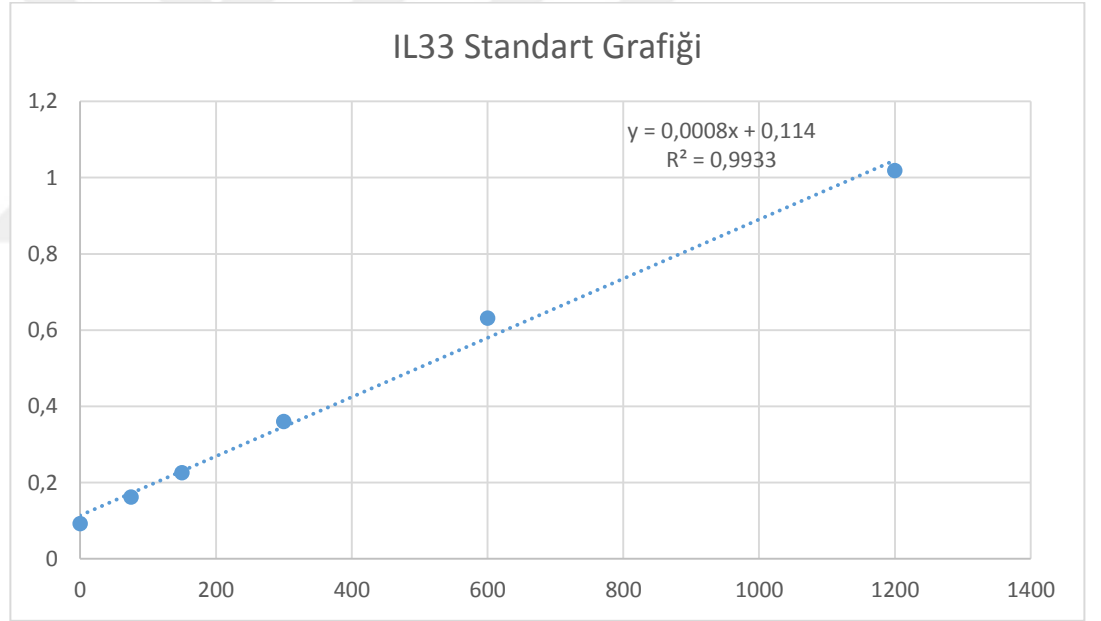
- Standart solüsyonların dilüsyonu: Kitten çıkan orijinal konsantrasyondaki standart solüsyon dilüe edilerek; 1200 ng/L, 600 ng/L, 300 ng/L, 150 ng/L ve 75 ng/L konsantrasyonlarında standart solüsyonlar elde edilir.
- Örneklerin enjeksiyonu:
  - Kör kuyucuk: Örnek koyulmaz. Biotin ve streptavidin-HRP işaretli anti IL-33 antikor; kromojen reaktif A ve B eklenir.
  - Standart solüsyon kuyucuğu: 50µl standart ve 50µl streptomisin-HRP eklenir (biotin antikorları standart ile birleşik halde olduğu için biotin antikoru konulmaz).
  - Örnek kuyucuğu: 40µl örnek, ardından 10µl İL-33 antikoru, 50µl streptavidin-HRP eklenir. Sonrasında sızdırmaz bir film ile kaplanarak karışması için iyice çalkalanır ve 37 °C'de 1 saat süreyle inkübe edilir.
- Yıkama: her kuyucuk yıkama solüsyonu ile doldurulur ve 30 saniye sonra boşaltılır. Bu işlem 5 kez tekrarlanır.
- Renk oluşumu: Önce her kuyucuğa 50µl reaktif A, ardından 50µl reaktif B eklenir. İyice çalkalanır. 10 dakika süreyle 37 °C'de karanlıkta inkübe edilir.
- Durdurma: Her kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon sona erdirilir (mavi ve sarı arasında renk değişimi gözlenir).
- Analiz: Kör kuyucuk 0 olarak alınır. 450 nm dalgaboyu altında her kuyucuğun absorbanı ölçülür. Bu aşama durdurma solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde tamamlanmalıdır.

- Standart konsantrasyonlar ve onlara denk gelen absorbans değerleri göz önüne alınarak standart eğri elde edilir ve lineer regresyon denklemini hesaplanır. Sonrasında örneklerin absorbansına göre konsantrasyonları hesaplanır.

Analiz aralığı: 5ng/L-2000ng/L

Sensitivite: 2.12ng/L

Standartlardan Microsoft Office 2010 Excel programı kullanılarak standart grafiği elde edilmiş ve hasta sonuçları bu grafik ile hesaplanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Serum IL-33 standart grafiği

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler medyan (minimum-maksimum) frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin

değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Yaş dışındaki bütün ölçüm değişkenlerinin normal dağılıma uymadığı saptandı. Yaş dışındaki ölçüm değişkenleri için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında Kruskal Wallis Testi, üç bağımlı grup arasında ise Friedman Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik post-hoc bonferroni düzeltmesi uygulandı. Vitiligo ve kontrol grupları arasında yaşın karşılaştırmasında Student's T Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Araştırmaya vitiligo tanısı alan 20 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşlenmiş 20 sağlıklı birey dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilen vitiligo hastaları ile kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Vitiligo hastaları ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyetin dağılımı

	Vitiligo (n=20)	Kontrol (n=20)	p
Yaş (yıl), ort±SD	43,55±12,61	43,35±12,02	0,959 <sup>a</sup>
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	8 (40,0)	8 (40,0)	1,000 <sup>b</sup>
Kadın	12 (60,0)	12 (60,0)	

<sup>a</sup>Student's T Testi; <sup>b</sup>Ki-Kare Testi

Çalışmaya dahil edilen vitiligo hastalarına ait yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ailede vitiligo varlığı, deri fototipi, vitiligo tipi, vitiligo süresi, vitiligo durumu (progresif veya stabil), otoimmün hastalık öyküsü, tedaviye başlangıç anında tiroid otoantikor yüksekliği ve tiroid fonksiyon testi değerleri gibi özellikler Tablo 5'de sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı 22-64 arasında olup yaş ortalaması 43,55 idi. Hastaların %40'ı erkek (n=8), %60'ı kadındı (n=12). Sigara kullanan hasta yüzdesi %20 (n=4) idi. %10 hasta (n=2), 1. derece akrabalarının arasında da en az bir vitiligolu hasta olduğunu belirtti. Hastaların Fitzpatrick deri fototipleri değerlendirildiğinde; %25 hastanın (n=5) deri fototipi 2, %55 hastanın (n=11) deri fototipi 3, %20 hastanın (n=4) deri fototipi ise 4 idi. %15 hastada (n=3) akrofasiyal tip, %85 hastada (n=17) ise jeneralize tip vitiligo mevcuttu. Hastalarda vitiligonun başlangıcından tedavi anına kadar geçen süre 6 ay ile 17 yıl (ortanca değer: 6,5 yıl) arasında

değişiyordu. Vitiligo hastaların %80'inde (n=16) progresif seyirli iken, %20'sinde (n=4) stabil durumdaydı. %10 hastada (n=2) eşlik eden tanı almış otoimmün bir hastalık mevcuttu. İki hastada da otoimmün tiroidit bulunmaktaydı. Tedavi öncesi tetkiklerinde, %50 hastada (n=10) anti-T (anti-tiroglobulin) veya anti-TPO (anti-tiroid peroksidaz) otoantikörlerinden en az birinde yükseklik olduğu saptanmıştı. Tiroid fonksiyon testlerinde anormallik ise %10 hastada (n=2) vardı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Vitiligo hastalarının özellikleri

	<b>Vitiligo (n=20)</b>
<b>Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)</b>	43,55±12,61 (22-64)
<b>Cinsiyet, n (%)</b>	
Erkek	8 (40,0)
Kadın	12 (60,0)
<b>Sigara Kullanımı, n (%)</b>	4 (20)
<b>Ailede Vitiligo, n (%)</b>	2 (10)
<b>Deri Fototipi, n (%)</b>	
2	5 (25,0)
3	11 (55,0)
4	4 (20,0)
<b>Vitiligo Tipi, n (%)</b>	
Akrofasiyal	3 (15,0)
Jeneralize	17 (85,0)
<b>Hastalık Süresi (yıl), medyan (min-maks)</b>	6,5 (0,5-17)
<b>Hastalık Durumu, n (%)</b>	
Progresif	16 (80,0)
Stabil	4 (20,0)
<b>Otoimmün Hastalık Öyküsü, n (%)</b>	2 (10,0)
<b>Tiroid Otoantikör Yüksekliği, n (%)</b>	10 (50,0)
<b>TFT Bozukluğu, n (%)</b>	2 (10,0)

\*Mann-Whitney U Testi

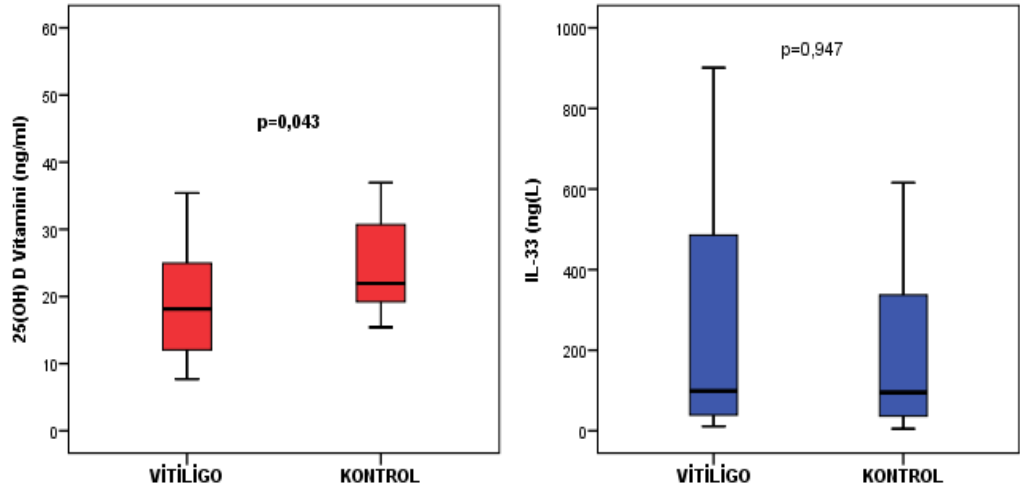
Vitiligo hastaları ve kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireyler arasında bazal 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeylerinin dağılımı Tablo 5’de sunulmuştur. Serum 25(OH) D vitamini düzeyi normal ( $\geq 30$  ng/ml), yetersiz (10-29 ng/ml) ve eksik ( $< 10$  ng/ml) olmak üzere 3 grupta değerlendirildi (111).

İncelenen vitiligo hastaları ve kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireyler arasında bazal 25(OH) D vitamini düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanırken ( $p < 0,05$ ), IL-33 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Vitiligo hastalarının bazal 25(OH) D vitamini düzeyi kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerden anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 6, Şekil 2).

**Tablo 6.** Vitiligo hastaları ve kontrol grubu arasında bazal 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeyinin dağılımı

	<b>Vitiligo (n=20)</b>	<b>Kontrol (n=20)</b>	<b>p*</b>
	Medyan (min- maks)	Medyan (min- maks)	
<b>25(OH) D vitamini</b>	18,16 (7,70-35,41)	21,94 (15,41- 50,27)	<b>0,043</b>
Eksik, n (%)	2 (10,0)	0	
Yetersiz, n (%)	14 (70,0)	15 (75,0)	0,342
Normal, n (%)	4 (20,0)	5 (25,0)	
<b>IL-33</b>	99 (11-901)	95 (5-821)	0,947

\*Mann-Whitney U Testi



**Şekil 2.** Vitiligo hastaları ve kontrol grubu arasında bazal 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeyinin dağılımı

Vitiligo hastalarında tedavi öncesi 25(OH) D vitamini, IL-33 ve vücut yüzey alanı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Vitiligo hastalarında bazal 25(OH) D vitamini, IL-33 ve VYA arasındaki ilişki

(n=20)		Bazal 25(OH) D vit	Bazal IL-33	Bazal VYA
<b>Bazal 25(OH) D vit</b>	r	1,000	-0,080	0,080
	p	.	0,738	0,737
<b>Bazal IL-33</b>	r	-0,080	1,000	0,251
	p	0,738	.	0,286
<b>Bazal VYA</b>	r	0,080	0,251	1,000
	p	0,737	0,286	.

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Vitiligo hastalarının tedavi öncesi, tedavinin 2. ayı ve tedavinin 4. ayındaki serum 25(OH) D vitamini, IL-33 düzeyleri ile vitiligidan etkilenen vücut yüzey alanı yüzdesi Tablo 8, Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5’de sunulmuştur. Tedavi

süresince, serum 25(OH) D vitamini düzeylerindeki artış ve vitiligodan etkilenen vücut yüzey alanındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). IL-33 düzeylerinde ilk iki ayda azalma, sonraki iki ayda ise artış görüldü. 4 ay sonundaki medyan değer ise 0. aydaki değere göre daha düşüktü. Ancak bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

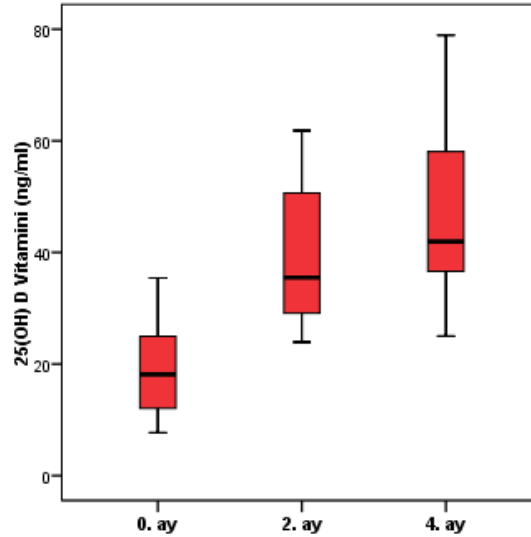
**Tablo 8.** Vitiligo hastalarında 0, 2 ve 4. aylardaki serum 25(OH) D vitamini, IL-33 düzeyleri ve VYA yüzdesi

(n=20)	0.Ay Medyan (min-maks)	2.Ay Medyan (min-maks)	4.Ay Medyan (min-maks)	p*
<b>25(OH) D vit</b>	18,16 (7,70-35,41) <sup>bc</sup>	35,48 (23,92-61,83) <sup>c</sup>	41,94 (25,0-78,92)	<b>&lt;0,001</b>
<b>IL-33</b>	99 (11-901)	79,5 (9-700)	88,5 (20-704)	0,848
<b>VYA</b>	16,5 (7-32) <sup>bc</sup>	13,5 (6-25) <sup>c</sup>	10 (3-18)	<b>&lt;0,001</b>

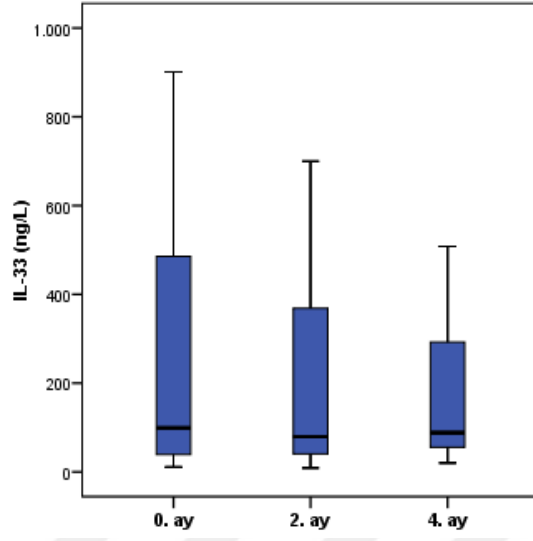
\*Friedman Testi

bPost-hoc ikili karşılaştırmada "2.ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

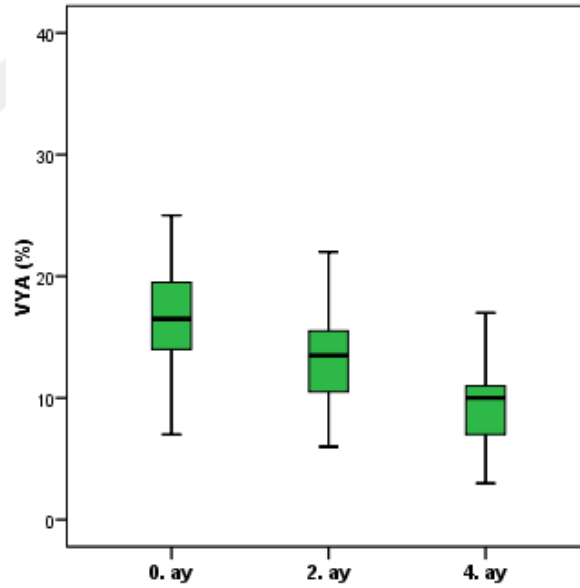
cPost-hoc ikili karşılaştırmada "4.ay" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı



**Şekil 3.** Serum 25(OH) D vitamini düzeyinin dbUVB tedavisi sonrası değişimi



**Şekil 4.** Serum IL-33 düzeyinin dbUVB tedavisi sonrası değişimi



**Şekil 5.** VYA yüzdesinin dbUVB tedavisi sonrası değişimi

Vitiligo hastalarının dbUVB tedavisi altında, 0, 2 ve 4. aydaki etkilenen vücut yüzey alanları karşılaştırılarak hastaların iyileşme yüzdeleri hesaplandı. Vücut yüzey alanındaki azalma % 0-9,99 arasında ise hafif düzeyde iyileşme, %10-24,99 arasında ise orta düzeyde iyileşme, %25-49,99 arasında ise iyi

düzeyde iyileşme ve %50 ve üzerinde ise çok iyi düzeyde iyileşme olarak değerlendirildi. 2. ayın sonunda 16 (%80) hasta orta düzeyde iyileşme, 4 (%20) hasta ise iyi düzeyde iyileşme görülen gruptaydı. 4. ayın sonunda ise 14 (%70) hasta iyi düzeyde iyileşme, 6 (%30) hasta ise çok iyi düzeyde iyileşme görülen grupta yer aldı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Vitiligo hastalarının dbUVB tedavisinin 2. ve 4. ay sonundaki iyileşme düzeyleri

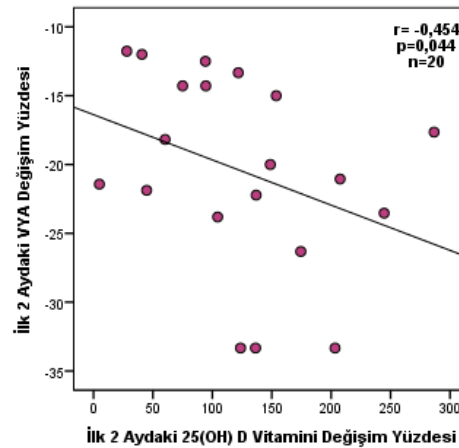
	İlk 2 Ay	4 Ay
	n (%)	n (%)
<b>İyileşme Düzeyi</b>		
Orta düzeyde	16 (80,0)	0
İyi düzeyde	4 (20,0)	14 (70,0)
Çok iyi düzeyde	0	6 (30,0)

Vitiligo hastalarında dbUVB tedavisinin ilk 2 ayındaki 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeylerindeki değişim yüzdeleri, VYA'daki değişim yüzdesi ve 2 ay boyunca alınan kümülatif dbUVB dozu arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. 25(OH) D vitamini düzeyindeki artış yüzdesi ile VYA'daki azalma yüzdesi arasında saptanan negatif yönde, orta kuvvetteki korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ) (Tablo 10). Fototerapinin ilk 2 ayında serum 25(OH) D vitamini ve VYA değişim yüzdeleri arasındaki korelasyon Şekil 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Vitiligo hastalarında tedavinin ilk 2 ayındaki serum 25(OH) D vitamini düzeyi, IL-33 düzeyi, VYA değişim yüzdeleri ve alınan kümülatif dbUVB dozu arasındaki ilişki

(n=20)		25(OH) D vit düzeyindeki değişim yüzdesi	IL-33 düzeyindeki değişim yüzdesi	VYA'daki değişim yüzdesi	Kümülatif doz (J/cm <sup>2</sup> )
25(OH) D vit düzeyindeki değişim yüzdesi	r	1,000	-0,141	<b>-0,454</b>	0,123
	p	.	0,552	<b>0,044</b>	0,605
IL-33 düzeyindeki değişim yüzdesi	r	-0,141	1,000	-0,238	-0,082
	p	0,552	.	0,313	0,730
VYA'daki değişim yüzdesi	r	<b>-0,454</b>	-0,238	1,000	-0,274
	p	<b>0,044</b>	0,313	.	0,242
Kümülatif doz	r	0,123	-0,082	-0,274	1,000
	p	0,605	0,730	0,242	.

r: Spearman Korelasyon Katsayısı



**Şekil 6.** Tedavinin ilk 2 ayında serum 25(OH) D vitamini ve VYA değişim yüzdeleri arasındaki korelasyon

Vitiligo hastalarının dbUVB tedavisinin ikinci 2 ayındaki 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeylerindeki değişim yüzdeleri, VYA'daki değişim yüzdesi ve alınan kümülatif dbUVB dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Vitiligo hastalarında tedavinin ikinci 2 ayındaki serum 25(OH) D vitamini düzeyi, IL-33 düzeyi, VYA değişim yüzdeleri ve alınan kümülatif dbUVB dozu arasındaki ilişki

(n=20)	25(OH) D vit düzeyindeki değişim yüzdesi	IL-33 düzeyindeki değişim yüzdesi	VYA'daki değişim yüzdesi	Kümülatif doz (J/cm <sup>2</sup> )
25(OH) D vit düzeyindeki değişim yüzdesi	r 1,000	r 0,054	r 0,068	r -0,163
	P .	P 0,821	P 0,776	P 0,491
IL-33 düzeyindeki değişim yüzdesi	r 0,054	r 1,000	r -0,160	r -0,167
	P 0,821	P .	P 0,500	P 0,481
VYA'daki değişim yüzdesi	r 0,068	r -0,160	r 1,000	r -0,403
	P 0,776	P 0,500	P .	P 0,078
Kümülatif doz	r -0,163	r -0,167	r -0,403	r 1,000
	P 0,491	P 0,481	P 0,078	P .

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Vitiligo hastalarının dbUVB tedavisi altında 4. ay sonundaki 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeylerindeki değişim yüzdeleri, VYA'daki değişim yüzdesi ve 4 ay boyunca alınan kümülatif dbUVB dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Vitiligo hastalarında tedavinin 4. ayındaki serum 25(OH) D vitamini düzeyi, IL-33 düzeyi, VYA değişim yüzdeleri ve alınan kümülatif dbUVB dozu arasındaki ilişki

(n=20)	25(OH) D vit düzeyindeki değişim yüzdesi	IL-33 düzeyindeki değişim yüzdesi	VYA'daki değişim yüzdesi	Kümülatif doz (J/cm <sup>2</sup> )
25(OH) D vit düzeyindeki değişim yüzdesi	r 1,000	r -0,162	r -0,366	r 0,054
	P .	P 0,494	P 0,112	P 0,821
IL-33 düzeyindeki değişim yüzdesi	r -0,162	r 1,000	r -0,112	r -0,160
	P 0,494	P .	P 0,638	P 0,500
VYA'daki değişim yüzdesi	r -0,366	r -0,112	r 1,000	r -0,362
	P 0,112	P 0,638	P .	P 0,117
Kümülatif doz	r 0,054	r -0,160	r -0,362	r 1,000
	P 0,821	P 0,500	P 0,117	P .

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Vitiligo hastalarında tedavi öncesi 25(OH) D vitamini düzeyi, IL-33 düzeyi ve VYA'nın hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri ile ilişkisi araştırıldı. Hastalar yaşa göre 40 yaş ve altı ile 40 yaş üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Vücut yüzey alanına göre ise hastalar ortanca değer baz alınarak, %16 ve altı ile %17 ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Pludowski ve arkadaşlarının Orta Avrupa'daki çalışmalardan yola çıkarak yazdıkları derlemede genel olarak Ekim ve Mayıs ayları arasında D vitamini konsantrasyonunun daha düşük olduğu sonucuna varmışlardır (112). Örnekleme sezonu için gruplandırma yapılırken serum 25(OH) D vitamininin daha yüksek çıkması beklenen yaz dönemi (Haziran başı - Eylül sonu) ve geri kalan aylar şeklinde iki kategori oluşturulmuştur. Tedavi öncesi serum 25(OH) D vitamini, IL-33 düzeyleri ve VYA'da; yaş, cinsiyet, sigara kullanım durumu, tiroid otoantikör yüksekliği, vitiligo durumu ve örnekleme sezonuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Serum

25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeylerinde de VYA'na göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Serum 25(OH) D vitamini düzeyi deri fototipi 2 olan grupta, deri fototipi 3 olan gruba göre yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Serum IL-33 düzeyi ve VYA için deri fototipine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 13).

Vitiligo hastalarında deri fototipleri arasında alınan dbUVB kümülatif dozu ve VYA iyileşme yüzdesinde fark olup olmadığı araştırıldı. İlk 2 ayda alınan kümülatif doz deri fototipi 4 olan hastalarda deri fototipi 2 olan hastalara göre daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). İlk 2 ayda VYA iyileşme yüzdesi deri fototipi 2 olan hastalarda, deri fototipi 3 ve 4 olan hastalara göre daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. İkinci 2 ayda alınan kümülatif doz, deri fototipi 2 olan hasta grubunda, deri fototipi 3 ve 4 olan hasta grubuna göre daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). İkinci 2 ayda VYA iyileşme yüzdelerinde deri fototiplerine göre anlamlı fark saptanmadı. Dört ay boyunca alınan kümülatif doz ve tedavinin başından 4. ayın sonuna kadar olan vücut yüzey alanı iyileşme yüzdesi deri fototipi 2 olan grupta, deri fototipi 4 olan gruba göre daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 13.** Vitiligo hastalarında tedavi öncesi 25(OH) D vitamini düzeyi, IL-33 düzeyi ve VYA'nın bazı demografik ve klinik özellikler arasındaki dağılımı

	D vitamini		IL-33	VYA
	n	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)
<b>Yaş</b>				
≤40 yaş	9	15,71 (7,7-35,0)	141 (15-901)	15 (9-19)
>40 yaş	11	22,66 (10,48-35,41)	78 (11-815)	17 (7-32)
	<i>p</i> *	0,201	0,295	0,230
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	8	17,28 (10,48-34,58)	47,5 (11-815)	14,5 (7-19)
Kadın	12	18,32 (7,70-35,41)	116 (15-901)	18 (9-32)
	<i>p</i> *	0,734	0,384	0,055
<b>Sigara Kullanma Durumu</b>				
Kullanmıyor	16	18,32 (7,70-35,41)	83,5 (11-901)	16,5 (7-25)
Kullanıyor	4	17,69 (9,17-21,73)	307 (45-584)	17 (9-32)
	<i>p</i> *	0,554	0,385	0,750
<b>VYA Grubu</b>				
≤%16	10	16,59 (9,17-35,00)	51,5 (11-901)	-----
≥%17	10	19,02 (7,70-35,41)	125 (15-815)	-----
	<i>p</i> *	0,912	0,353	-----
<b>Tiroid Otoantikör Yüksekliği</b>				
Yok	10	22,90 (9,17-35,41)	83,5 (14-665)	15 (7-25)
Var	10	14,32 (7,7-35,0)	132 (11-901)	17 (9-32)
	<i>p</i> *	0,123	0,579	0,436
<b>Vitiligo Durumu</b>				
Progressif	16	17 (7,70-35,41)	106 (14-815)	17 (9-32)
Stabil	4	28,82 (11,03-35,00)	79,5 (11-901)	14,5 (7-22)
	<i>p</i> *	0,211	0,820	0,385
<b>Deri Fototipi</b>				
2	5	31,79 (17-47-35,41) <sup>b</sup>	89 (50-901)	16 (7-25)
3	11	12,10 (7,70-34,58)	78 (11-815)	15 (9-20)
4	4	17,69 (12,08-19,18)	485,5 (15-584)	20 (19-32)
	<i>p</i> **	0,034	0,590	0,055
<b>Örnekleme Sezonu</b>				
Haziran-Eylül	9	21,73 (12,10-35,41)	123 (45-901)	15 (7-32)
Ekim-mayıs	11	12,08 (7,70-34,58)	53 (11-815)	17 (9-22)
	<i>p</i> *	0,056	0,131	0,656

\*Mann-Whitney U Testi; \*\*Kruskal Wallis Testi

**Tablo 14.** Vitiligo hastalarında deri fototipleri arasında VYA'daki iyileşme yüzdesinin ve alınan kümülatif dozunun dağılımı

	Deri Fototipi	Kümülatif Doz (J/cm <sup>2</sup> )		VYA İyileşme Yüzdesi
		n	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)
İlk 2 ay	2	5	15 (7,8-16,4) <sup>c</sup>	14,29 (12,00-18,18) <sup>bc</sup>
	3	11	16,6 (11,4-20,0)	21,43 (11,76-33,33)
	4	4	19,4 (16,0-22,6)	22,84 (21,05-26,32)
	<i>p</i> *		<b>0,041</b>	<b>0,042</b>
İkinci 2 ay	2	5	26 (11,4-28,0) <sup>bc</sup>	22,73 (16,67-33,33)
	3	11	33,8 (18,0-36,8)	30,77 (20-50)
	4	4	32,6 (28,6-36,8)	34,52 (28,0-37,5)
	<i>p</i> *		<b>0,036</b>	<b>0,135</b>
4 ay	2	5	41 (19,8-44,4) <sup>c</sup>	36,36 (28-57-42,86) <sup>c</sup>
	3	11	50,4 (29,4-56,8)	42,86 (29,41-66,67)
	4	4	53 (45,4-56,6)	49,88 (43,75-52,63)
	<i>p</i> *		<b>0,043</b>	<b>0,046</b>

\*Kruskal Wallis Testi

<sup>b</sup>Post-hoc ikili karşılaştırmada deri fototipi "3" olanlarla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,017)

<sup>c</sup>Post-hoc ikili karşılaştırmada deri fototipi "4" olanlarla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,017)

## 5. TARTIŞMA

Vitiligo fonksiyonel melanositlerin progresif kaybı sonucu oluşan depigmente makül ve yamalarla karakterize edinsel bir hastalıktır. Dünya genelinde popülasyonun yaklaşık %0,5-2'sini etkiler (1).

Vitiligo her yaşta ortaya çıkabilmektedir, ancak vakaların %70-80'inde 30 yaşından önce başladığı belirtilmiştir (12). Bu çalışmadaki hastaların yaşlarının ortalaması 43,5 idi. Çalışmaya yalnızca 18-65 yaş arasındaki hastaların dahil edilmesinin vitiligonun genel yaş dağılımına göre farklılık görülmesine neden olduğu düşünülmektedir. Vitiligo hastaları ve kontrol grubunun aynı cinsiyet ve yaşlarda olması, çalışmanın sonuçlarının bu değişkenlerden etkilenmemesini sağlamak açısından önem taşımaktadır.

Vitiligo her iki cinsiyeti eşit oranda etkilemektedir. Ancak kozmetik nedenlerden dolayı kadınların tedavi almak için daha sık doktora başvurdukları bildirilmiştir (12). Benzer şekilde çalışmamızda yer alan hastaların %40'ı (n=8) erkek, %60'ı (n=12) kadındı.

Çoğu vaka sporadik olsa da, hastaların yaklaşık %20'sinde bir veya daha fazla 1. derece akrabada da vitiligo görülmektedir (13). Çalışmamızda hastaların %10'unda (n=2) ailede vitiligo öyküsü olduğu görülmüştür. Çalışmada pozitif aile öyküsüne daha az oranda rastlanmasının hasta sayısının azlığına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Vitiligo her deri fototipinde görülmektedir. Daha önceki çalışmalar genellikle baskın fototipin ve etnik grubun o bölgedeki en çok etkilenen deri fototipini oluşturduğunu göstermiştir. Taieb ve arkadaşları Avrupa bazında bir

çalışmada vitiligolu hastalar arasında deri fototipi 3 prevalansını %60 olarak bulmuşlardır, bunu % 19,8 ile deri fototipi 4 izlemektedir (33). Alkhateeb ve arkadaşlarının Kuzey Amerika ve Birleşik Krallık'ta yaptığı araştırmada, 2624 vitiligo hastasının %83'ünü deri fototipi 1,2 ve 3 olan beyaz ırkın oluşturduğu görülmüştür (16). De Barros ve arkadaşlarının Brezilya'da 669 hasta üzerindeki çalışmasında ise vitiligolu hastalarının %40,9'unun deri fototipi 3, %34,3'ünün deri fototipi 4 olduğu görülmüştür (113). Çalışmamızda hastaların Fitzpatrick deri fototipleri değerlendirildiğinde; %25 hastanın (n=5) deri fototipi 2, %55 hastanın (n=11) deri fototipi 3, %20 hastanın (n=4) deri fototipi ise 4 olarak saptanmıştır. Bu bulgu önceki çalışmalarla benzerdir.

De Barros ve arkadaşları çalışmalarında vitiligolu hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirdiklerinde %63,4 hastanın anstabil, %36,6 hastanın ise stabil durumda olduğunu belirtmişlerdir (113). Bizim çalışmamızda ise hastaların %80'inin (n=16) progresif, %20'sinin (n=4) stabil grupta yer aldığı görülmüştür. Önceki çalışmayla benzer şekilde progresif gruptaki hastaların yüzdesi daha fazladır. Bu durum, hastaların tedavi gereksinimi duymalarında, hastalık aktivitesinin rolünün dolaylı bir sonucu olarak yorumlanabilir.

Khurram ve arkadaşlarının çalışmasında, D vitamini düzeyi ile yaş, vitiligo tipi, vücut yüzey alanı, hastalık durumu arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Çok değişkenli analizlerde ise erkek cinsiyet, sigara içmeme ve fotosensitivite düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (109). Silverberg ve arkadaşları da vitiligo hastalarında Fitzpatrick deri fototipinde artış ile D vitamini düzeyinin kademeli olarak düştüğünü göstermiştir (114). Willis ve

arkadaşları çalışmalarında prepubertal siyahi kadınlarda beyaz ırka göre daha düşük serum 25(OH) D vitamini düzeyi saptamıştır (115). Mark ve arkadaşları ise artan yaş ile D vitamini düzeyinin daha düşük olduğunu göstermiştir (116). Yaş arttıkça daha düşük D vitamini düzeylerinin saptanmasının sekonder otoimmüniteye yol açabileceği üzerinde durulmaktadır. Saleh ve arkadaşları ise çalışmalarında düşük D vitamininin hastalık süresi ve hastalıktan etkilenen vücut yüzey alanı ile ilişki olmadığını göstermiştir (117). Pludowski ve arkadaşlarının Orta Avrupa'daki çalışmalardan yola çıkarak yazdıkları derlemede genel olarak Ekim ve Mayıs ayları arasında D vitamini konsantrasyonunun daha düşük olduğu sonucuna varmışlardır (112).

Bizim çalışmamızda serum 25(OH) D vitamini düzeyinin yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, örnekleme sezonu (Haziran-Eylül, Ekim-Mayıs), vitiligo durumu ile ilişkisiz olduğu görülmüştür. Serum 25(OH) D vitamini düzeyinin deri fototipi 2 olan grupta, deri fototipi 3 olan gruba göre yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Bu bulgular daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla örtüşmektedir (114, 115). Deri fototipinde azalma ve serum 25(OH) D vitamini düzeyinde artış arasındaki muhtemel ilişkinin net olarak gösterilebilmesi için diğer deri fototiplerinin de dahil edildiği, daha geniş örneklemlerle çalışmalara gereksinim vardır.

Vitiligo fonksiyonel melanositlerin progresif kaybı sonucu oluşan depigmente makül ve yamalarla karakterize edinsel bir hastalıktır. Dünya genelinde popülasyonun yaklaşık 0,5-2%'sini etkiler. Hem genetik hem de genetik dışı faktörlere bağlı gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır (1).

Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmayan bu hastalıkla pek çok faktörün ilişkisi araştırılmıştır. Daha önce pek çok otoimmün hastalıkla ilişkili bulunan D vitamini düzeyinin düşüklüğü vitiligo patogenezinde de suçlanmıştır. Yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyi düşüklüğünün; sistemik lupus eritematozus (118), Behçet hastalığı (119, 120), diabetes mellitus (121), romatoid artrit (122), sistemik skleroz (123), multipl skleroz (124) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Behçet hastalığı, sistemik skleroz ve multipl sklerozda D vitamini düzeyi düşüklüğünün hastalık aktivitesi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (119, 123, 124). D vitamininin otoimmüniteyi nasıl etkilediği tam olarak bilinmese de, immün sistem hücreleri üzerindeki etkileri çalışmalarla gösterilmiştir. D vitamini makrofajların antijen sunma aktivitesini azaltmaktadır; dendritik hücreler ve T hücrelerin indüklediği apoptozu artırmaktadır (tolerans); monositlerin dendritik hücrelere maturasyonunu inhibe etmektedir; Th1 profilini inhibe etmektedir (IL-2 ve IFN- $\gamma$  sentezini azaltarak); Th2 dominansını artırmaktadır (IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezini uyararak); IL-12, IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  sentezini inhibe etmektedir; B hücre proliferasyonunu, plazma hücre farklılaşmasını ve antikor üretimini inhibe etmektedir (122). Bunların sonucu olarak D vitamininin genel etkisi immünsupresif yöndedir (125). Bu nedenle D vitamini düzeyinin düşüklüğünün otoimmüniteyi tetikleyerek otoimmün hastalıkların görülme sıklığını arttırdığı ve bazı hastalıklarda da hastalığın şiddetini arttırdığı düşünülmektedir. Ekvatora yakın yaşayanlarda otoimmün hastalık gelişimi riskinin daha az olduğunun gözlenmesi de bu hipotezi desteklemektedir (126).

Silverberg ve arkadaşları, çalışmalarında vitiligo hastaları arasında, komorbid otoimmün hastalığı olanlarda çok düşük serum 25(OH) D vitamini düzeyine sahip olma ihtimalinin daha olası olduğunu göstermiştir. Bu nedenle D vitamini düzeyinin vitiligo hastalarında komorbid hastalıklar açısından tarama aracı olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (114). Beheshti ve arkadaşları, 100 vitiligo hastası üzerinde yaptıkları kesitsel çalışmada serum 25(OH) D vitamini düzeyini normal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulmuşlardır (127). Khurrum ve arkadaşları, 150 vitiligo hastası ve 150 kontrol grubu arasında yaptıkları karşılaştırmada serum 25(OH) D vitamini düzeyi açısından anlamlı bir fark saptamamıştır (109). Saleh ve arkadaşları, 40 hasta ve kontrol ile yaptıkları çalışmada vitiligo hastalarında serum 25(OH) D vitamini düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Aynı çalışmada otoimmün hastalığı olan ve olmayan vitiligo hastaları karşılaştırıldığında ise otoimmün hastalığı olan grubun serum 25(OH) D vitamini düzeyi daha düşük olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (117). Xu ve arkadaşları ise çalışmalarında vitiligolu hasta grubuyla kontrol grubu arasında serum 25(OH) D vitamini açısından bir farklılık saptamamıştır. D vitamini düzeyi düşüklüğünün otoimmün hastalıklar arasında yalnızca tiroidit ile ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (128). Karagün ve arkadaşlarının 50 vitiligo hastası ve 47 kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada, vitiligo hastalarında serum D vitamini kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (129).

Bizim çalışmamızda vitiligolu hasta grubunun serum 25(OH) D vitamini ortanca değeri kontrol grubununkine göre daha düşük saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Bu bulgu daha önceki bazı çalışmalara benzer şekilde vitiligo ile D vitamini düzeyindeki düşüklüğün ilişkili olduğunu desteklemektedir (117, 127).

Literatürde beyaz ırkta vitiligo ile otoimmün hastalıklar arasında %20'ye varan birliktelik olduğu bildirilmektedir (15). Vitiligoya en sık eşlik eden otoimmün hastalık ise otoimmün tiroidittir. Alkhateeb ve arkadaşları, 20 yaş ve üzeri 1802 beyaz ırklı vitiligo hastasının %19,4'ünde otoimmün tiroid hastalığı öyküsü olduğunu saptamıştır. Bu artış normal beyaz ırktaki otoimmün tiroid hastalığı görülme insidansının yaklaşık 8 katıdır (16). Lim ve arkadaşlarının, vitiligo tiplerine göre tiroid otoantikor yüksekliğini araştırdıkları çalışmada nonsegmental vitiligoda %24,7 hastada, segmental vitiligoda ise %15,1 hastada anti-TPO yüksekliği saptanmıştır. Vitiligo tipleri arasındaki anti-TPO yüksekliğindeki bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmuştur (130). Kurtipek ve arkadaşları, 108 vitiligo hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, vitiligo hastalarının %15,7'sinde TSH, %8,3'ünde anti-T, %14,8'inde ise anti-TPO düzeyinde yükseklik saptamıştır (131). Çalışmamızda vitiligo hastalarının %10'unda (n=2) otoimmün tiroidit, %50'sinde (n=10) ise tiroid otoantikor (anti-T veya anti-TPO'dan en az biri) yüksekliği saptanmıştır. Antikor yüksekliği saptanan 10 hastanın 8'inde anti-T ve anti-TPO yüksekliği birlikte görülürken, 2'sinde yalnızca anti-TPO yüksekliği görülmüştür. Otoimmün tiroidit tanısı olan 2 hastada tiroid fonksiyon testlerinin normal değer aralığının dışında olduğu tespit

edilmiştir. Otoimmün tiroiditi olan 2 hasta sayıca az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır. Ancak düşük serum 25(OH) D vitamininin tiroid otoantikör yüksekliği ile istatistiksel olarak ilişkisi saptanmamıştır. Bu bulgular daha önceki çalışmaların bir kısmıyla benzer şekildedir. Daha önceki çalışmalar gibi bizim çalışmamızda da anti-TPO yüksekliği, anti-T otoantikörüne göre daha sık bulunmuştur. Anti-T yüksekliği olan her hastada anti-TPO da yüksek bulunmuş, ayrıca 2 hastada da izole anti-TPO yüksekliği saptanmıştır. Anti-TPO erken subklinik otoimmün tiroid hastalığının tespiti ve otoimmün tiroid hastalığı için risk altındakilerin belirlenmesinde hassas bir testtir (132). Ayrıca anti-TPO'nun tiroid fonksiyonu ile korelasyonu anti-T'ye göre daha belirgindir. Bu nedenlerle ötiroid vitiligo hastalarının taramasında anti-T'den çok anti-TPO tercih edilmelidir (133). Bizim bulgularımız da bunu desteklemektedir.

Sehrawat ve arkadaşları, 30 jeneralize vitiligo hastasında serum 25(OH) D vitamini üzerinde dbUVB tedavisinin etkisini gözlemlemiştir. Hastaların 0, 6 ve 12. haftalarda serum 25(OH) D vitamini, VASI (vitiligo alan şiddet indeksi) değeri, hastaların almış olduğu kümülatif dbUVB dozları arasında karşılaştırma yapılmıştır. Hastaların 0. ayda ortalama VASI değerleri ve serum 25(OH) D vitamini düzeyi arasında zayıf bir korelasyon görülmektedir; ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tedavi ile 6 ve 12. haftalarda VASI değeri azalırken, serum 25(OH) D vitamini düzeyinin arttığı görülmüştür. VASI ve 25(OH) D vitamini düzeyindeki değişimlerin korelasyonu ilk 6 haftada zayıf, ikinci 6 haftada orta düzeyde bulunsa da, istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tedavi altında VASI değerindeki azalma ile D vitamini düzeyi arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmesi de, korelasyonun fototerapi süresiyle belirginleştiği görülmektedir (4). Çalışmamızda ise tedavi süresince, serum 25(OH) D vitamini düzeylerindeki artış ve vitiligodan etkilenen vücut yüzey alanındaki azalma arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Tedavinin ilk 2 ayında 25(OH) D vitamini düzeyindeki artış yüzdesi ile VYA'daki değişim yüzdesi arasında saptanan negatif yönde, orta kuvvetteki korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır ( $r= -0,45$ ,  $p<0,05$ ). dbUVB tedavisinin son 2 ayındaki ve 4 aylık tedavi sürecinde; 25(OH) D vitamini düzeyindeki değişim yüzdeleri, VYA'daki değişim yüzdesi ve alınan kümülatif dbUVB dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu sonuç alınan fototerapi dozundaki artışın serum 25(OH) D vitamini artışı ve repigmentasyona etkisinin her doz için aynı oranda olmadığını, yüksek dozlarda etkinin azaldığını desteklemektedir.

Deri fototipinin de fototerapiye yanıtta etkisi olan faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Deri fototipindeki artışla birlikte fototerapiye alınan yanıt da artmaktadır (47). Nicolaidou ve arkadaşlarının dbUVB tedavisinin vitiligodaki etkinliğini değerlendiren çalışmasında, deri fototipi 3 ve 4 olan hastaların, deri fototipi 1 ve 2 olan hastalara göre yüz bölgesinde kozmetik olarak kabul edilebilir repigmentasyon oranına ( $>75\%$ ) ulaşma oranının daha yüksek olduğu bulunmuş olup, benzer ilişki yüz dışı bölgeler için kurulamamıştır (134). Natta ve arkadaşlarının çalışmasında ise deri fototipi ile dbUVB tedavisine yanıt oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (135).

Çalışmamızda vitiligo hastalarında deri fototipleri arasında alınan dbUVB kümülatif dozu ve VYA iyileşme yüzdesinde fark olup olmadığı araştırıldı. İlk 2 ayda (24 seans) alınan kümülatif doz deri fototipi 4 olan hastalarda deri fototipi 2 olan hastalara göre daha yüksekti ( $p<0,05$ ). İlk 2 ayda VYA iyileşme yüzdesi deri fototipi 2 olan hastalarda, deri fototipi 3 ve 4 olan hastalara göre daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Son 2 ayda alınan kümülatif doz, deri fototipi 2 olan hasta grubunda, deri fototipi 3 ve 4 olan hasta grubuna göre daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Son 2 ayda VYA iyileşme yüzdesinde deri fototiplerine göre fark saptanmadı. Dört ay boyunca (48 seans) alınan kümülatif doz ve tedavinin başından 4. ayın sonuna kadar olan vücut yüzey alanı iyileşme yüzdesi deri fototipi 2 olan grupta, deri fototipi 4 olan gruba göre daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Sehrawat ve arkadaşlarının çalışmasında ilk 6 haftada sağlanan pigmentasyon %10-25 arasında, 12. haftanın sonunda sağlanan pigmentasyon ise %25-50 arasında bulunmuştur. Fototerapi süresindeki artış ile pigmentasyon miktarında artış olduğu bu çalışmada da gösterilmiştir (4). Ancak deri fototipine göre bu artış miktarının değişmesi; deri fototipi daha yüksek hastalara daha yüksek dozda tedavi verilebilmesi ve toleransın daha fazla olması nedeniyle dozun daha kolay yükseltilebilmesine bağlanabilir. Ayrıca tedavi sonuçlarında hastalık süresinin ve hastalığının tutulum bölgesinin de etkisi olduğu bilinmektedir (134). Deri fototipleri arasında daha net değerlendirme yapılabilmesi için diğer etkileyici değişkenlerin de hesaba katılacağı daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sehrawat ve arkadaşlarının çalışmasında VASI değerindeki ortalama iyileşme yüzdesi; 6 hafta sonunda %20,95, 12 hafta sonunda ise %36,66 olarak

bulunmuştur. Serum 25(OH) D vitamini düzeyindeki ortalama artış yüzdesi; 6 hafta sonunda 187,09 iken, 12 haftanın sonunda 260,59 olarak saptanmıştır (4). Çalışmamızda VYA'daki azalma miktarı yüzdesinin ortanca değeri ilk 2 ay için %18,18; 4 ay için ise %39,39 olarak bulunmuştur. Bu değerler daha önceki çalışma ile benzerdir. Serum 25(OH) D vitamini düzeyindeki artış ilk 2 ay için %95,37; 4 ay için ise %130,95 olarak bulunmuştur. Artış yüzdesi önceki çalışmaya göre daha düşük görülse de; diğer çalışmaya benzer olarak serum 25(OH) D vitamini düzeyindeki esas artış miktarı tedavinin ilk yarısında olmaktadır. Bunun nedenleri arasında D vitamini sentezini artıran ve azaltan pek çok faktörün olmasıdır. D vitamini sentez basamaklarında negatif yönde etkisi olan bir faktör de melanindir. Melaninin UVB'yi absorbe ederek deride etkili bir doğal güneşten korunma faktörü olarak görev yaptığı, buna bağlı olarak da deri pigmentasyonundaki artışın UVB yoluyla olan D vitamini sentezini %99'lara kadar azaltabileceği bildirilmektedir (111, 136). Xiang ve arkadaşlarının derlemede pigmente derinin, UV-kaynaklı D vitamini sentezinin etkinliğini ve serumdaki 25(OH) D vitamini düzeyini azalttığı bildirilmektedir (137). D vitamininin derideki sentez mekanizmasında dengenin korunması ve yüksek miktarda UVB'nin D vitamini doz aşımına neden olmamasını sağlamak için, melanindeki artışın fazla olması halinde D vitamini sentez basamaklarının yavaşlaması ve durması söz konusudur.

VYA ile D vitaminindeki değişimin ilk 2 ayda korelasyon gösterip, sonraki 2 ayda bu korelasyonun anlamlı olmaması da, D vitamini sentezinin dbUVB ile artışının tedavinin ilk dönemindeki kadar olmamasıyla açıklanabilir.

Pigmentasyon ile serum 25(OH) D vitamini artışı arasında ilk 2 ay için istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmış olsa da; derideki pigmentasyon artışında D vitaminin direk rolü olduğunu söylemek zordur. Bunun nedeni hastaların bu süre içinde dbUVB tedavisi almış olmaları ve hem VYA hem de serum 25(OH) D vitamininin tedaviden etkileniyor olmasıdır.

Son zamanlarda vitiligo patogenezinde rolü olduğu düşünülen önemli bir sitokin olan IL-33 ile ilgili bazı çalışmalar mevcuttur. Vaccaro ve arkadaşlarının, 46 non-segmental jeneralize vitiligo hastası ve bunlar ile yaşları eşlenmiş 30 kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada serum IL-33 düzeyi vitiligo hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca IL-33 düzeyi ile vitiligo yaygınlığı ve aktivitesi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Cinsiyet, yaş, otoimmün hastalıklar ve serum IL-33 düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (108). Li ve arkadaşları da benzer şekilde vitiligo hastalarında serum IL-33 düzeylerinde artış olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada IL-33 artışı aynı zamanda lezyonlu deride de gösterilmiştir. IL-33 melanositlerin gelişiminde önemli olan kök hücre faktörü (SCF='stem cell factor') ve bFGF ekspresyonunu inhibe ederek; TNF- $\alpha$  ve IL-6 miktarını ise artırarak melanositler için apoptotik yolların aktive olmasına yol açmaktadır (8). TNF- $\alpha$  melanositler için parakrin inhibitör olup hastalık progresyonu ile koreledir (138). TNF- $\alpha$  aynı zamanda melanositler için apoptotik yolları aktive ederek vitiligo patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca in vitro bir çalışmada TNF- $\alpha$ 'nın keratinositlerde otokrin ve parakrin yolla melanositler için gerekli sitokinler olan ET-1 ve SCF salınımını artırdığı da

görülmüştür (48). Ancak TNF- $\alpha$ 'nın melanositler üzerine genel etkisinin inhibitör yönde olduğu düşünülmektedir. Keratinosit kökenli IL-33'ün keratinosit veya endotelial hücrelerin üzerindeki ST-2'ye bağlanarak TNF- $\alpha$  üretimini uyardığı ve melanosit kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Li ve arkadaşları TNF- $\alpha$ 'nın da IL-33 sekresyonunu uyardığını ve IL-33'ün de otokrin yolla TNF- $\alpha$  ekspresyonuna neden olduğunu; bu sayede IL-33'ün melanosit ölümünü artıran bir alarmin şeklinde görev yaptığını; vitiligo patogenezinde bunun gibi pozitif geri bildirim döngülerinin mevcut olabileceğini ileri sürmektedir (8).

Çalışmamızda serum IL-33 düzeyi ortanca değeri vitiligo hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptansa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeninin hasta sayısının azlığı olabileceği düşünülmektedir. Önceki çalışmaya benzer olarak serum IL-33 düzeyi ile cinsiyet, yaş arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. IL-33 düzeyinde sigara kullanımı, tiroid otoantikör yüksekliği, vitiligo durumu ve örnekleme sezonuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Literatürde dbUVB tedavisi alan hastalarda tedavi sürecindeki serum IL-33 düzeylerini karşılaştıran çalışma bulunmamıştır. Çalışmamızda tedavi öncesi, tedavinin 2 ve 4. aylarındaki serum IL-33 düzeyi değerlendirilmiştir. Serum IL-33 düzeylerinde ilk iki ayda azalma, sonraki iki ayda ise artış görülmüştür. 4 ay sonundaki medyan değer ise bazal değere göre daha düşüktür. Ancak bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Tedavinin IL-33 düzeyi üzerindeki etkisi ve bu değişimin pigmentasyon miktarı ile kıyaslanması için daha geniş örneklemlerle çalışmalar gerektiği düşünülmektedir.

IL-33'ün vitiligo patogenezindeki rolünün aydınlatılması için daha geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. IL-33'ün rolünün aydınlatılması, vitiligo tedavisinde anti-IL-33 gibi biyolojik ajanların kullanılmasını gündeme getirebilir.



## 6. SONUÇLAR

- 1- Çalışmamızda vitiligo hastalarında serum 25(OH) D vitamini düzeyi, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bulgu daha önceki benzer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, serum 25(OH) D vitamini düzeyinin diğer otoimmün hastalıklar gibi vitiligo patogenezinde de önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.
- 2- Çalışmamızda vitiligo hastalarında serum IL-33 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek olsa da, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.
- 3- Vitiligo hastalarında dbUVB tedavisi altındaki serum 25(OH) D vitamini düzeyinin artışı ve VYA'nın azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç dbUVB tedavisinin D vitamini düzeyine olumlu etkisini işaret etmektedir. Ancak IL-33 için istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim saptanmamıştır.
- 4- Vitiligo hastalarında dbUVB tedavisinin ilk 2 ayı içinde serum 25(OH) D vitamini düzeyindeki düşüş ile VYA'ndaki azalma yüzdesi arasında korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon istatistik açıdan anlamlıdır. Bu bulgu dbUVB tedavisinin indüklediği D vitamini sentezinin, repigmentasyon üzerinde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Ancak dbUVB tedavisinin son 2 ayında iki parametre arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu dbUVB'nin vitamin D sentezi üzerine

etkisinin doğrusal olmaması ve pigmentasyon üzerinde farklı faktörlerin de etkisinin olması ile açıklanabilir.

- 5- Çalışmamızda deri fototipi 2 olan vitiligo hastalarında serum 25(OH) D vitamini düzeyi, deri fototipi 3 olan hastalarından daha yüksek bulunmuş olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. Deri fototipinin serum 25(OH) D vitamini düzeyi düşüklüğü açısından risk faktörü olup olmadığı, serum 25(OH) D vitamini düşüklüğüne neden olan diğer faktörlerin de değerlendirildiği, geniş örneklemlili çalışmalarla araştırılmalıdır.
- 6- Çalışmamızda deri fototipi 4 olan hastalara ilk 2 ay boyunca verilen dbUVB kümülatif dozu, deri fototipi 2 olan hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Sonraki 2 ayda ise deri fototipi 3 ve 4 olan hastalara verilen kümülatif doz, deri fototipi 2 olan hastalara verilen kümülatif doza göre daha yüksek bulunmuştur. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı olup, beklenen şekildedir. Bu durum deri fototipi yüksek olan hastaların tedaviyi daha iyi tolere etmesine bağlanabilir.
- 7- Çalışmamızda VYA'daki iyileşme yüzdesinin deri fototipine göre değerlendirilmesinde, ilk 2 ayda VYA iyileşme yüzdesi deri fototipi 2 olan grupta, diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Sonraki 2 ayda ise VYA iyileşme yüzdelerinde deri fototiplerine göre anlamlı fark saptanmamıştır. Dört ayın tamamı değerlendirildiğinde ise iyileşme yüzdesinin deri fototipi 2 olan grupta, deri fototipi 4 olan gruba göre anlamlı şekilde daha düşük miktarda olduğu saptanmıştır. Ancak deri fototipleri arasında daha net değerlendirme yapılabilmesi için hastalık süresi

ve hastalığın tutulum bölgesi gibi diğer önemli değişkenlerin de hesaba katılacağı daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

- 1) Bologna J, Orlow S. Vitiligo. In: Bologna J, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds *Dermatology* 3rd ed Edinburgh: Elsevier/Saunders 2012:1023-30.
- 2) Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386:74-84.
- 3) Faria AR, Tarle RG, Dellatorre G, Mira MT, Castro CC. Vitiligo-Part 2-classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol*. 2014;89:784-90.
- 4) Sehrawat M, Arora TC, Chauhan A, Kar HK, Poonia A, Jairath V. Correlation of Vitamin D Levels with Pigmentation in Vitiligo Patients Treated with NBUVB Therapy. *ISRN Dermatol*. 2014;2014:493213.
- 5) Tomita Y, Torinuki W, Tagami H. Stimulation of human melanocytes by vitamin D3 possibly mediates skin pigmentation after sun exposure. *J Invest Dermatol*. 1988;90:882-4.
- 6) Neal S, Sykes J, Rigby M, Hess B. A review and clinical summary of vitamin D in regard to bone health and athletic performance. *Phys Sportsmed*. 2015;43:161-8.
- 7) Watabe H, Soma Y, Kawa Y, Ito M, Ooka S, Ohsumi K, et al. Differentiation of murine melanocyte precursors induced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is associated with the stimulation of endothelin B receptor expression. *J Invest Dermatol*. 2002;119:583-9.
- 8) Li P, Ma H, Han D, Mou K. Interleukin-33 affects cytokine production by keratinocytes in vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40:163-70.
- 9) Matin R. Vitiligo in adults and children. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:1717.
- 10) Kopera D. Historical aspects and definition of vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997;15:841-3.
- 11) Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25:E1-13.
- 12) Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:473-91.
- 13) Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res*. 2007;20:271-8.
- 14) Birlea SA, Fain PR, Spritz RA. A Romanian population isolate with high frequency of vitiligo and associated autoimmune diseases. *Arch Dermatol*. 2008;144:310-6.
- 15) Iannella G, Greco A, Didona D, Didona B, Granata G, Manno A, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev*. 2016;15:335-43.
- 16) Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003;16:208-14.

- 17) Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases*. 2015;3:221-30.
- 18) Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol*. 2003;139:581-5.
- 19) Hedstrand H, Ekwall O, Olsson MJ, Landgren E, Kemp EH, Weetman AP, et al. The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Biol Chem*. 2001;276:35390-5.
- 20) Zhu MC, Liu CG, Wang DX, Zhan Z. Detection of serum anti-melanocyte antibodies and identification of related antigens in patients with vitiligo. *Genet Mol Res*. 2015;14:16060-73.
- 21) 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;148:1219-28.
- 22) Khan R, Gupta S, Sharma A. Circulatory levels of T-cell cytokines (interleukin [IL]-2, IL-4, IL-17, and transforming growth factor-beta) in patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:510-1.
- 23) Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med*. 1998;188:1203-8.
- 24) Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(5 Pt 1):647-66; quiz 67-8.
- 25) Khan R, Satyam A, Gupta S, Sharma VK, Sharma A. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:731-7.
- 26) Akbayir N, Gokdemir G, Mansur T, Sokmen M, Gunduz S, Alkim C, et al. Is there any relationship between hepatitis C virus and vitiligo? *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:815-7.
- 27) Akcan Y, Kavak A, Sertbas Y, Olut AI, Korkut E, Bicik Z, et al. The low seropositivity of hepatitis B virus in vitiligo patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:110-1.
- 28) Toker SC, Saricaoglu H, Karadogan SK, Mistik R, Baskan EB, Tunalı S. Is there any relation between vitiligo and cytomegalovirus? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:141-2.
- 29) 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;97:395-404.
- 30) Norris A, Todd C, Graham A, Quinn AG, Thody AJ. The expression of the c-kit receptor by epidermal melanocytes may be reduced in vitiligo. *Br J Dermatol*. 1996;134:299-306.
- 31) Lotti T, D'Erme AM. Vitiligo as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32:430-4.

- 32) Ezzedine K, Gauthier Y, Leaute-Labreze C, Marquez S, Bouchtnei S, Jouary T, et al. Segmental vitiligo associated with generalized vitiligo (mixed vitiligo): a retrospective case series of 19 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:965-71.
- 33) Taieb A, Picardo M, Members V. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res*. 2007;20:27-35.
- 34) Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med*. 2009;360:160-9.
- 35) Lee HS, Chun YS, Hann SK. Nevus depigmentosus: clinical features and histopathologic characteristics in 67 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:21-6.
- 36) Mosher DB FT, Ortonne JP, Hori Y. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedber IM, Austen AF, eds *Dermatology in General Medicine* 5th ed New York: McGraw-Hill 1999:945-1017.
- 37) Hann SK, Chun WH, Park YK. Clinical characteristics of progressive vitiligo. *Int J Dermatol*. 1997;36:353-5.
- 38) Patel AB, Kubba R, Kubba A. Clinicopathological correlation of acquired hypopigmentary disorders. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:376-82.
- 39) Fishman P, Azizi E, Shoenfeld Y, Sredni B, Yechezkel G, Ferrone S, et al. Vitiligo autoantibodies are effective against melanoma. *Cancer*. 1993;72:2365-9.
- 40) Shaffrali F, Gawkrödger D. Management of vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:575-9.
- 41) Lotti T, Berti S, Moretti S. Vitiligo therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:2779-85.
- 42) Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol*. 1997;133:1525-8.
- 43) Hirobe T. Role of keratinocyte-derived factors involved in regulating the proliferation and differentiation of mammalian epidermal melanocytes. *Pigment Cell Res*. 2005;18:2-12.
- 44) Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol*. 2007;143:578-84.
- 45) Cui J, Shen LY, Wang GC. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1991;97:410-6.
- 46) Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin LM, Coven TR, et al. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med*. 1999;189:711-8.
- 47) Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27:261-77.
- 48) Imokawa G. Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Cell Res*. 2004;17:96-110.
- 49) Noborio R, Morita A. Preferential induction of endothelin-1 in a human epidermal equivalent model by narrow-band ultraviolet B light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;26:159-61.
- 50) Wu CS, Yu CL, Wu CS, Lan CC, Yu HS. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. *Exp Dermatol*. 2004;13:755-63.

- 51) Lotti TM, Menchini G, Andreassi L. UV-B radiation microphototherapy. An elective treatment for segmental vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;13:102-8.
- 52) Lotti T, Rossi R, Campolmi P. Targeted UV-B phototherapy: when and why to start. *Arch Dermatol.* 2006;142:933-4.
- 53) Esposito M, Soda R, Costanzo A, Chimenti S. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:133-7.
- 54) 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;17:531-7.
- 55) Lotti T, Buggiani G, Troiano M, Assad GB, Delescluse J, De Giorgi V, et al. Targeted and combination treatments for vitiligo. Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther.* 2008;21 Suppl 1:S20-6.
- 56) Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Honigsmann H. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study. *Arch Dermatol.* 1999;135:519-24.
- 57) Mai DW, Omohundro C, Dijkstra JW, Bailin PL. Childhood vitiligo successfully treated with bath PUVA. *Pediatr Dermatol.* 1998;15:53-5.
- 58) Whitton ME, Ashcroft DM, Gonzalez U. Therapeutic interventions for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:713-7.
- 59) Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy--evidence-based analysis of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:467-75.
- 60) Kwinter J, Pelletier J, Khambalia A, Pope E. High-potency steroid use in children with vitiligo: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:236-41.
- 61) Berti S, Buggiani G, Lotti T. Use of tacrolimus ointment in vitiligo alone or in combination therapy. *Skin Therapy Lett.* 2009;14(4):5-7.
- 62) Esfandiarpour I, Ekhlasi A, Farajzadeh S, Shamsadini S. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:14-8.
- 63) Schallreuter-Wood KU, Pittelkow MR, Swanson NN. Defective calcium transport in vitiliginous melanocytes. *Arch Dermatol Res.* 1996;288:11-3.
- 64) Milde P, Hauser U, Simon T, Mall G, Ernst V, Haussler MR, et al. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol.* 1991;97:230-9.
- 65) Chiaverini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:137-8.
- 66) Arca E, Tastan HB, Erbil AH, Sezer E, Koc E, Kurumlu Z. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol.* 2006;33:338-43.
- 67) Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVAsoL and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology.* 1998;197:167-70.
- 68) Thissen M, Westerhof W. Laser treatment for further depigmentation in vitiligo. *Int J Dermatol.* 1997;36:386-8.

- 69) Tang WY, Chan LY, Lo KK. Treatment of vitiligo with autologous epidermal transplantation using the roofs of suction blisters. *Hong Kong Med J*. 1998;4:219-24.
- 70) Gupta S, Shroff S, Gupta S. Modified technique of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo. *Int J Dermatol*. 1999;38:306-9.
- 71) Agrawal K, Agrawal A. Vitiligo: repigmentation with dermabrasion and thin split-thickness skin graft. *Dermatol Surg*. 1995;21:295-300.
- 72) Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: a prospective study of 1,000 patients. *Dermatology*. 1999;198:133-9.
- 73) van Geel N, Ongenaes K, De Mil M, Haeghen YV, Vervaet C, Naeyaert JM. Double-blind placebo-controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo. *Arch Dermatol*. 2004;140:1203-8.
- 74) Colucci R, Lotti T, Moretti S. Vitiligo: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:1885-99.
- 75) Wakkee M, Assen YJ, Thio HB, Neumann HA. Repigmentation of vitiligo during efalizumab. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:S57-8.
- 76) Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res*. 2007;22 Suppl 2:V28-33.
- 77) Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>vitamin D<sub>3</sub>: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:543-59.
- 78) Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res*. 2008;23:974-9.
- 79) Zittermann A, Gummert JF. Nonclassical vitamin D action. *Nutrients*. 2010;2:408-25.
- 80) Lehmann B. The vitamin D<sub>3</sub> pathway in human skin and its role for regulation of biological processes. *Photochem Photobiol*. 2005;81:1246-51.
- 81) Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Washington (DC): National Academy Press; 2010.
- 82) Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1087S-91S.
- 83) O'Leary RE, Diehl J, Levins PC. Update on tanning: More risks, fewer benefits. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:562-8.
- 84) Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokol D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64:319-27.
- 85) Juzeniene A, Grigalavicius M, Juraleviciute M, Grant WB. Phototherapy and vitamin D. *Clin Dermatol*. 2016;34:548-55.
- 86) Grigalavicius M, Moan J, Dahlback A, Juzeniene A. Vitamin D and ultraviolet phototherapy in Caucasians. *J Photochem Photobiol B*. 2015;147:69-74.

- 87) Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science*. 1981;211:590-3.
- 88) Birlea SA, Costin GE, Norris DA. New insights on therapy with vitamin D analogs targeting the intracellular pathways that control repigmentation in human vitiligo. *Med Res Rev*. 2009;29:514-46.
- 89) Evans SR, Houghton AM, Schumaker L, Brenner RV, Buras RR, Davoodi F, et al. Vitamin D receptor and growth inhibition by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human malignant melanoma cell lines. *J Surg Res*. 1996;61:127-33.
- 90) Baekkevold ES, Roussigne M, Yamanaka T, Johansen FE, Jahnsen FL, Amalric F, et al. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. *Am J Pathol*. 2003;163:69-79.
- 91) Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23:479-90.
- 92) Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastelein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol*. 2007;179:2551-5.
- 93) Iikura M, Suto H, Kajiwara N, Oboki K, Ohno T, Okayama Y, et al. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. *Lab Invest*. 2007;87:971-8.
- 94) Lukens JR, Gross JM, Kanneganti TD. IL-1 family cytokines trigger sterile inflammatory disease. *Front Immunol*. 2012;3:315.
- 95) Haraldsen G, Balogh J, Pollheimer J, Sponheim J, Kuchler AM. Interleukin-33 - cytokine of dual function or novel alarmin? *Trends Immunol*. 2009;30:227-33.
- 96) Zhao W, Hu Z. The enigmatic processing and secretion of interleukin-33. *Cell Mol Immunol*. 2010;7:260-2.
- 97) Lefrancais E, Roga S, Gautier V, Gonzalez-de-Peredo A, Monsarrat B, Girard JP, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:1673-8.
- 98) Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:282-7.
- 99) Luthi AU, Cullen SP, McNeela EA, Duriez PJ, Afonina IS, Sheridan C, et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity*. 2009;31:84-98.
- 100) Moritz DR, Rodewald HR, Gheyselinck J, Klemenz R. The IL-1 receptor-related T1 antigen is expressed on immature and mature mast cells and on fetal blood mast cell progenitors. *J Immunol*. 1998;161:4866-74.
- 101) Xu D, Chan WL, Leung BP, Huang F, Wheeler R, Piedrafita D, et al. Selective expression of a stable cell surface molecule on type 2 but not type 1 helper T cells. *J Exp Med*. 1998;187:787-94.

- 102) Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev.* 2008;223:20-38.
- 103) Balato A, Lembo S, Mattii M, Schiattarella M, Marino R, De Paulis A, et al. IL-33 is secreted by psoriatic keratinocytes and induces pro-inflammatory cytokines via keratinocyte and mast cell activation. *Exp Dermatol.* 2012;21:892-4.
- 104) Savinko T, Matikainen S, Saarialho-Kere U, Lehto M, Wang G, Lehtimäki S, et al. IL-33 and ST2 in atopic dermatitis: expression profiles and modulation by triggering factors. *J Invest Dermatol.* 2012;132:1392-400.
- 105) Rankin AL, Mumm JB, Murphy E, Turner S, Yu N, McClanahan TK, et al. IL-33 induces IL-13-dependent cutaneous fibrosis. *J Immunol.* 2010;184:1526-35.
- 106) Yin H, Li X, Hu S, Liu T, Yuan B, Gu H, et al. IL-33 accelerates cutaneous wound healing involved in upregulation of alternatively activated macrophages. *Mol Immunol.* 2013;56:347-53.
- 107) Milovanovic M, Volarevic V, Radosavljevic G, Jovanovic I, Pejnovic N, Arsenijevic N, et al. IL-33/ST2 axis in inflammation and immunopathology. *Immunol Res.* 2012;52:89-99.
- 108) Vaccaro M, Cicero F, Mannucci C, Calapai G, Spatari G, Barbuzza O, et al. IL-33 circulating serum levels are increased in patients with non-segmental generalized vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2016;308:527-30.
- 109) Khurram H, AlGhamdi KM. The Relationship Between the Serum Level of Vitamin D and Vitiligo: A Controlled Study on 300 Subjects. *J Cutan Med Surg.* 2016;20:139-45.
- 110) Rhodes J, Clay C, Phillips M. The surface area of the hand and the palm for estimating percentage of total body surface area: results of a meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2013;169:76-84.
- 111) Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-73.
- 112) Pludowski P, Grant WB, Bhattoa HP, Bayer M, Povoroznyuk V, Rudenka E, et al. Vitamin d status in central europe. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:589587.
- 113) de Barros JC, Machado Filho CD, Abreu LC, de Barros JA, Paschoal FM, Nomura MT, et al. A study of clinical profiles of vitiligo in different ages: an analysis of 669 outpatients. *Int J Dermatol.* 2014;53:842-8.
- 114) Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:937-41.
- 115) Willis CM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Lewis RD. A prospective analysis of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in white and black prepubertal females in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:124-30.
- 116) Mark S, Gray-Donald K, Delvin EE, O'Loughlin J, Paradis G, Levy E, et al. Low vitamin D status in a representative sample of youth from Quebec, Canada. *Clin Chem.* 2008;54:1283-9.
- 117) Saleh HM, Abdel Fattah NS, Hamza HT. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013;29:34-40.

- 118) Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:532-7.
- 119) Hamzaoui K, Ben Dhifallah I, Karray E, Sassi FH, Hamzaoui A. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(4 Suppl 60):S50-7.
- 120) Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, Kiziltunc A, Engin RI, Eren YB, et al. Vitamin D status in patients with Behcet's Disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66:721-3.
- 121) Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr.* 2009;139:329-34.
- 122) Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev.* 2010;9:507-10.
- 123) Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, Volpe A, Ravagnani V, Tinazzi I, et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1419-25.
- 124) Tremlett H, van der Mei IA, Pittas F, Blizzard L, Paley G, Mesaros D, et al. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2008;31:271-9.
- 125) Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med.* 2008;29:369-75.
- 126) Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88:296-307.
- 127) Beheshti A, Ghadami H, Barikani A, Haj Manouchehri F. Assessment of vitamin D plasma levels in patients with vitiligo vulgaris. *Acta Med Iran.* 2014;52:601-6.
- 128) Xu X, Fu WW, Wu WY. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in Chinese patients with vitiligo: a case-control study. *PLoS One.* 2012;7:e52778.
- 129) Karagun E, Ergin C, Baysak S, Erden G, Aktas H, Ekiz O. The role of serum vitamin D levels in vitiligo. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33:300-2.
- 130) Lim HK, Bae MI, Jeong KH, Shin MK, Lee MH. Positivity rates of antithyroid antibody, antinuclear antibody and thyroid peroxidase antibody in different types of vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41:242-7.
- 131) Saylam Kurtipek G, Cihan FG, Erayman Demirbas S, Ataseven A. The Frequency of Autoimmune Thyroid Disease in Alopecia Areata and Vitiligo Patients. *Biomed Res Int.* 2015;2015:435947.
- 132) Kemp EH. Autoantibodies as diagnostic and predictive markers of vitiligo. *Autoimmunity.* 2004;37:287-90.
- 133) Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeftang MM, Luiten RM, van der Veen JP, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2012;167:1224-35.
- 134) Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:274-8.

- 135) Natta R, Somsak T, Wisuttida T, Laor L. Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:473-6.
- 136) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
- 137) Xiang F, Lucas R, de Gruijl F, Norval M. A systematic review of the influence of skin pigmentation on changes in the concentrations of vitamin D and 25-hydroxyvitamin D in plasma/serum following experimental UV irradiation. *Photochem Photobiol Sci*. 2015;14:2138-46.
- 138) Laddha NC, Dwivedi M, Begum R. Increased Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha and its promoter polymorphisms correlate with disease progression and higher susceptibility towards vitiligo. *PLoS One*. 2012;7:e52298.



## ÖZET

### **Vitiligo hastalarında serum 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeylerinin dar bant UVB tedavisi sonrası değişimlerinin klinik iyileşme düzeyleri ile karşılaştırılması**

Vitiligo etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Vitiligo patogenezinde en çok kabul gören hipotez otoimmün mekanizmalarla ilgilidir. Yakın zamanlı çalışmalarda, serum D vitamini ve IL-33 düzeylerinin vitiligo gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda 20 vitiligo hastasının serum 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeyleri, yaş ve cinsiyet eşlenik kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Ek olarak dar bant UVB tedavisi alan bu hastaların, tedavinin 2. ve 4. aylarında serum 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeylerindeki değişimin klinik iyileşme düzeyleri ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Vitiligo hastalarının serum 25(OH) D vitamini düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). IL-33 düzeyi için iki araştırma grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Dar bant UVB tedavisi sonrasında serum 25(OH) D vitamini düzeyinde anlamlı bir artış görülmüştür. Tedavinin ilk 2 ayında vitiligo hastalarında serum 25(OH) D vitamini düzeyindeki artış ve hastalıktan etkilenen vücut yüzey alanındaki azalma miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Serum IL-33 düzeyinde ise fototerapi ile anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Sonuç olarak, serum 25(OH) D vitamini düzeyi düşüklüğünün, immün mekanizmalar üzerine olan etkisiyle vitiligo etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca fototerapiye bağlı olan D vitamini düzeyindeki artışın, repigmentasyonda dar bant UVB'nin direk etkisinden bağımsız rolü olabileceğini düşündürmektedir. Serum 25(OH) D vitamini ve IL-33 düzeyleri ile vitiligo gelişimi ve aktivitesi arasındaki olası ilişkinin daha net ortaya konulması için daha geniş rneklemliler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** vitiligo, 25(OH) D vitamini, IL-33, dar bant UVB

## **SUMMARY**

### **The correlation between alterations of serum 25(OH) vitamin D and IL-33 levels and clinical improvement after narrow band UVB treatment in vitiligo patients**

The etiology of vitiligo has not been completely elucidated. The leading hypothesis for pathogenesis of vitiligo is related to autoimmune mechanisms. In the most recent studies, serum vitamin D and IL-33 levels were found to be associated with the development of the disease.

In our study, serum 25(OH) vitamin D and IL-33 levels of 20 vitiligo patients were compared to those of sex and age matched controls. Additionally, the correlation between clinical improvement and the alteration in serum 25(OH) vitamin D and IL-33 levels at the 2nd and 4th months of narrow band UVB treatment were also assessed. Vitiligo patients were found to have significantly lower levels of serum 25(OH) vitamin D compared to healthy controls ( $p < 0,05$ ). There was no significant difference for IL-33 levels between two study groups. Serum 25(OH) vitamin D levels significantly increased during narrow band UVB treatment. The increase in the first 2 months of treatment was found to be correlated with decrease in body surface area affected by disease ( $p < 0,05$ ). Serum IL-33 levels were not significantly altered by phototherapy.

In conclusion, low levels of serum 25(OH) vitamin D are thought to play a role in the etiopathogenesis of vitiligo by effecting immune mechanisms. Vitamin D increase due to phototherapy may have a role in repigmentation independently

from the direct effect of narrow band UVB. Further studies with larger sample sizes are necessary to ascertain the likely association of serum 25(OH) vitamin D and IL-33 levels with vitiligo development and activity.

**Key words:** vitiligo, 25(OH) vitamin D, IL-33, narrow band UVB

