



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

VİTİLİGO TANILI HASTALARDA IFN-GAMMA/ IL-10
ORANININ HASTALIK AKTİVİTESİ VE YAYGINLIĞI
İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gözde Emel GÖKÇEK

KAYSERİ-2018



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

VİTİLİGO TANILI HASTALARDA IFN-GAMMA/ IL-10
ORANININ HASTALIK AKTİVİTESİ VE YAYGINLIĞI
İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gözde Emel GÖKÇEK

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Salih Levent ÇİNAR

Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2017-7409 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.

KAYSERİ-2018

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sürecinde göstermiş olduğu sabır ve anlayışından dolayı, tecrübeleriyle mesleğimin yanı sıra hayatıma dair birçok konuda da bana yol gösteren ve ışık tutan, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum öncelikli tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Salih Levent ÇİNAR olmak üzere, asistanlığım boyunca bilgi ve becerilerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Murat BORLU'ya ve Doç. Dr. Demet KARTAL'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarım, dermatoloji anabilim dalında çalışan hemşire, teknisyen, sekreter ve tüm personelimize,

Hayatımın her anında sevgi ve destekleriyle yanımda olan, beni bugünlere getiren ve evlatları olduğum için kendimi her zaman şanslı hissettiğim değerli Annem ve Babam'a,

Varlığıyla hayatıma anlam katan hayat arkadaşım Celil GÖKÇEK'e,

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Vitiligo	3
2.1.1. Melanositlerin Normal Fonksiyonu	3
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Vitiligonun Genetiği	4
2.1.5. Vitiligoda Çevresel ve Tetikleyici Faktörler.....	7
2.2. Etyopatogenez	8
2.2.1. Nöral Hipotez.....	9
2.2.2. Otoimmün Hipotez.....	11
2.2.3. Ototoksik Teori	17
2.2.4. Melanosit Sağkalımında Azalma Teorisi.....	18
2.2.5. Konverjans Teorisi	19
2.2.6. Melanositoraji Teorisi (Transepidermal Melanosit Kaybı)	19
2.2.7. Homosistein Metabolizma Bozukluğu ve Vitaminler.....	20
2.2.8. Virüsler.....	20
2.2.10. Psikolojik Stres	21
2.3. Vitiligoda Presipite Edici Faktörler	22
2.4. Klinik Bulgular	23
2.4.1. Eşlik Eden Diğer Bulgular ve Hastalıklar	25
2.4.1. Klinik Seyir ve Prognoz	26
2.5. Histopatoloji.....	27
2.6. Tanı/ Ayırıcı Tanı.....	29

2.6.1. Nevüs anemikus	32
2.6.2. Tinea versikolor	32
2.6.3. Nevüs Depigmentozus	33
2.6.4. Ito'nun Hipomelanozu	33
2.6.5. Tuberoskleroz.....	34
2.6.6. Piebaldizm ve Woolf sendromu	34
2.6.7. Waardenburg sendromu	35
2.7. Tedavi.....	36
2.7.1. Kortikosteroidler	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. Hasta Seçimi.....	52
3.2. Çalışma Protokolü.....	52
3.3. İstatistiksel Yöntemler	54
3.4. Etik Kurul ve BAP İzni	54
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR	73
TEZ ONAY SAYFASI	99

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Grupların cinsiyete göre dağılımları	55
Tablo 2. Cinsiyete göre hastalık süreleri	56
Tablo 3. IFN-gamma ve IL-10 değerleri	57
Tablo 4. VASI-VIDA ve IFN-gamma, IL-10 değerleri korelasyon analizi	58
Tablo 5. VASI> 200 olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırması.....	58
Tablo 6. VIDA> 2 olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırması	59
Tablo 7. VASI<200, VASI>200 ve Kontrol grubu karşılaştırması.....	60
Tablo 8. VIDA<2, VIDA>2 ve Kontrol grubu karşılaştırması	60
Tablo 9. Hasta grubunda serum IFN-gamma, IL-10 ve oranının korelasyon analizi.....	61
Tablo 10. Hastalık süresinin serum parametreleriyle korelasyon analizleri.....	61
Tablo 11. Serum parametrelerinin min, max, medyan, ortalama ve p değerleri	62

ÖZET

Vitiligo, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, değişik büyüklükte ve sayıda, iyi sınırlı, süt beyazı renkte yamalar şeklinde görülen, melanosit yıkımı ile karakterize kazanılmış bir deri hastalığıdır. Vitiligonun patogenezi açıklanmaya yönelik, literatürde birçok hipotez bulunmasına rağmen, hiç biri henüz tek başına patogenezi açıklamaya yeterli değildir. En çok üzerinde durulanlar; nöral, otoimmün ve otositotoksik hipotezlerdir. Otoimmün hipotez, vitiligonun otoimmün hastalıklar ile klinik ilişkisi olmasına ve hastalarda immünitede rol oynayan sitokinlerin varlığının gösterilmesine dayanır. Vitiligoda daha çok Th1 kaynaklı sitokinler baskın olmakla birlikte, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar karakterde birçok sitokin bir arada patogenezi yer almaktadır. Bunlardan, proinflamatuvar karakterde olan IFN-gamma ve antiinflamatuvar karakterde olan IL-10 seviyelerinin ve bu sitokinlerin birbiriyle olan oranının; hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi ile ilişkili olup olmadığı çalışmamızın temel amacını oluşturmaktadır. Bu amaç doğrultusunda, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne Mart 2017 ile Kasım 2017 tarihleri arasında başvuran 22 kadın ile 20 erkek hasta; kontrol grubunu oluşturması için yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllü 21 erkek ile 21 kadın, toplam 84 katılımcı çalışmaya alınmıştır. Serum IFN-gamma ve IL-10 seviyeleri, aynı zamanda tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, ANA, ferritin, vitamin B12, CRP seviyeleri ölçülmüş, hasta grubunun VASI ve VIDA değerleri hesaplanmış ve bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark açısından analizleri yapılmıştır. Çalışmamız sonucunda, hasta ve kontrol grubu arasında IFN-gamma, IL-10 ve IFN-gamma / IL-10 seviyeleri arasında anlamlı fark bulamadık. Bu değerler, VASI ve VIDA ölççekleriyle de ilişkili bulunmadı. Hastalık süresi ile IFN-gamma ve IL-10 değerleri arasındaki korelasyon analizinde ise, IFN-gamma ile korelasyon saptanamazken, IL-10 ile negatif yönde korelasyon izlendi. Tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, ANA, ferritin, vitamin B12, CRP ile hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark bulunamadı. Çalışmamızda, parametreler arasında sayısal olarak farklılık olmasına rağmen, örneklem sayımız az olduğundan dolayı istatistiksel farklılık bulamadığımızı düşünüyoruz. Bu nedenle daha geniş hasta ve kontrol grubuyla yeni çalışmalar düzenlenebilir.

Anahtar kelimeler: vitiligo, IFN-gamma, IL-10

ABSTRACT

Vitiligo is a skin disease characterized by melanocyte destruction, which can occur at any age and is characterized by patches of varying sizes and numbers, well-defined, milky white patches. Despite the existence of many hypotheses in the literature to explain the pathogenesis of Vitiligo, none are yet sufficient to explain the pathogenesis alone. The most common ones are; neural, autoimmune and autocotoxic hypothesis. The autoimmune hypothesis is based on the clinical relevance of vitiligo with autoimmune diseases and the presence of cytokines that play a role in immunity in patients. Vitiligo is predominantly Th1-mediated cytokines, while many cytokines, both proinflammatory and antiinflammatory, are involved in pathogenesis. Of these, the proportion of proinflammatory IL-10 levels with IFN-gamma and anti-inflammatory characteristics and the ratio of these cytokines to each other, and whether it is associated with the prevalence and activity of the disease. For this purpose, 22 female and 20 male patients who applied to Erciyes University Medical Faculty Dermatology Department Polyclinic between March 2017 and November 2017; A total of 84 participants, 21 males and 21 females matched in terms of age and gender, were included in the study to establish the control group. Serum IFN-gamma and IL-10 levels, thyroid function tests, thyroid autoantibodies, ANA, ferritin, vitamin B12 and CRP levels were measured and VASI and VIDA values of the patient group were calculated and statistically significant differences were analyzed between these parameters.

As a result of our study, we could not find any significant difference between IFN-gamma, IL-10 and IFN-gamma / IL-10 levels between patient and control group. These values were not related to VASI and VIDA scales. Analysis of correlation between disease duration and IFN-gamma and IL-10 values revealed no correlation with IFN-gamma, but correlation with IL-10 was negative. Thyroid function tests, thyroid autoantibodies, ANA, ferritin, vitamin B12, CRP and patient and control groups were not significantly different. In our study, although there are numerical differences between the parameters, we think that we can not find any statistical difference due to the small number of samples. For this reason, new studies can be organized with wider patient and control groups.

Key words: Vitiligo, IFN-gamma, IL-10

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo, nedeni tam olarak bilinmeyen, deride melanosit kaybı sonucu gelişen, keskin sınırlı, depigmente maküllerle karakterize bir pigmentasyon hastalığıdır. Remisyonlar ve alevlenmelerle seyrederek. Vitiligoda melanositlerin yıkımına neden olan hücre ve moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bununla birlikte vitiligonun etyopatogenezini açıklamaya yönelik değişik hipotezler öne sürülmüştür. Bunlar arasında en çok üzerinde durulanlar; nöral hipotez, otositotoksik ve otoimmün hipotezdir. Melanosit hasarında hem melanositlerdeki intrinsik defektler sonucu aktive olan hücre stres cevabı hem de hücre ve humöral olarak melanositi hedef alan otoimmün mekanizmalar rol oynamaktadır. Vitiligo lezyonunun karakteristik özelliği, perilezyonel sitotoksik T hücre infiltrasyonudur. Son zamanlarda, çok sayıda çalışma vitiligo depigmentasyon sürecinde sitokinlerin de önemli rol oynadığını ve otoimmün patogenezi destekler şekilde, vitiligolu hastalarda sitokin imbalansı olduğunu göstermektedir.

Sitokinler; inflamasyonda anahtar rol oynayan, interferonlar, interlekinler ve çeşitli koloni stimüle edici faktörleri içeren protein moleküllerdir. Sitokin imbalansı ya da eksikliği otoimmün hastalıkların patogenezinde ve şiddetinde önemli rol oynamaktadır. İnterlekin 6-8-10-2, TNF- alfa ve IFN- gamma gibi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri, birçok otoimmün hastalıkla ilişkili bulunmuştur. IL-10, antiinflamatuvar immün sistem cevabını düzenleyen ve makrofajlardan ve Th1 hücrelerden sitokin üretimini azaltan potent bir antiinflamatuvar moleküldür. Diğer taraftan, IFN- gamma'nın artmış seviyeleri apoptozisi indükler ve otoimmün mekanizmalarda melanosit hücre ölümüne neden olur.

Vitiligo etyopatogenezine yönelik birçok hipotetik mekanizma öne sürülmüşse de, hastalığın aktif ve stabil döneminde bahsedilen parametrelerin seviyeleri ve oranları ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı kalmıştır. Bu çalışmanın amacı, vitiligo tanısı almış hastalarda bu proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin araştırılması, sitokin düzeylerinin hastalığın aktivitesi, yaygınlığı ve süresi ile ilişkisinin belirlenmesi, sitokin seviyelerinin oranının hastalığın aktif/ stabil döneminde farklılık gösterip göstermediğinin gözlemlenmesidir. Literatürde bu konuyla ilgili yapılmış sınırlı sayıda çalışma olup, proinflamatuvar sitokin düzeylerinin aktif vitiligosu olan hastalarda antiinflamatuvar sitokin düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş fakat kontrollü ve daha geniş seri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Bu nedenle böyle bir çalışma yapmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitiligo

Vitiligo, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, değişik büyüklükte ve sayıda, iyi sınırlı, süt beyazı renkte yamalar şeklinde görülen, melanosit yıkımı ile karakterize kazanılmış bir deri hastalığıdır (1-4). Hastalık, nadiren de olsa konjenital olabilir.

Hastalık asemptomatik olmasına, mortaliteye ve fiziksel morbiditeye neden olmamasına rağmen, hastalığın görüldüğü alanlardaki depigmentasyon ciddi kozmetik bozukluğa yol açmaktadır ve özellikle deri rengi koyu olan kişilerde psikolojik bozukluğa sebep olabilmektedir. Kişinin özgüveninde azalmaya, sosyal anksiyeteye, stigmatizasyona ve depresyona yol açabilir.

2.1.1. Melanositlerin Normal Fonksiyonu

Melanin, ultraviyoleyi (UV) doğrudan absorbe ederek, güneşışığının zararlı etkilerinden korunmada önemli bir rol oynamaktadır (5). Sağlıklıderide melanin sentezi bazal tabakaya yerleşmiş olan melanositler tarafından yapılmaktadır. Melanin sentezi ‘melanozom’ adı verilen spesifik organellerde gerçekleşen, ‘Raper-Mason Yolu’ da denilen bir dizi reaksiyon zincirinden oluşmaktadır. Melanin, başlıca hidroksifenilalanin veya tirozinden sentez edilir ve sentezde ana enzim tirozinazdır. Melanositler, dendritik uzantıları ile ürettikleri melanini keratinositlere transfer ederler (3).

Sağlıklı bir erişkinde epidermal hücre topluluğunun (güneş gören yerlerde iki kat daha yoğun olmak üzere) yaklaşık %3 -5’i melanositlerden oluşmaktadır. Deri renklerindeki

ırksal farklılıklar melanosit sayısı ile değil, her hücredeki melanozom sayısı ve her melanozomdaki melanin içeriği ile ilişkilidir (6).

2.1.2. Tarihçe

Vitiligo, antik çağlardan beri binlerce yıldır bilinen bir hastalıktır. Milattan önceki yıllardan itibaren, vitiligoyu tanımlamak için çeşitli kelimeler kullanılmıştır. Hint literatüründe milattan önce 1500-1000 yıllarında 'kilas' ve 'palita' kelimeleri, Hint kutsal kitabı Manusmriti'de 'svitra', Kuran'da 'baras' gibi kelimeler vitiligoyu tanımlamak için kullanılmıştır. 'Vitiligo' kelimesi ise ilk olarak Romalı doktor Celcus'un Latin tıp klasiği 'De Medicina'da kullanılmıştır. Latince, leke anlamına gelen 'vitium' veya benekli dana anlamına gelen 'vitellus' kelimelerinden köken aldığı tahmin edilmektedir (7,8).

2.1.3. Epidemiyoloji

Vitiligo, en sık görülen pigmentasyon bozukluğudur (9). Her iki cinste eşit olarak görülmesine karşın, bazı çalışmalarda kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Fakat bunun kozmetik nedenlerden dolayı, kadınların daha sık sağlık merkezlerine başvurmaları nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

Vitiligo, tüm ırkları etkiler. Prevalansı % 1-2 arasında olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda insidansı %0.14-8.8 aralığında bildirilmiştir (1). Türkiye'de ise bu oran %0.15-0.32 arasında bildirilmiştir (10). Vitiligo her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, sıklıkla başlama yaşı 10-30 yaş aralığıdır. Ailesel vakalar görülebilmeye karşın, kalıtımı klasik Mendel paternine uymamaktadır. Vitiligolu hastaların yaklaşık olarak %20'sinin, en az bir vitiligolu birinci derece akrabası bulunmaktadır. Vitiligolu kişilerin birinci derece akrabalarında ise vitiligo gelişme riski 7-10 kat artmıştır (11).

2.1.4. Vitiligonun Genetiği

Vitiligonun ailesel yatkınlığı 1933'den beri bildirilmiş olup, hastalığın altta yatan genetik nedenleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Genetik faktörlerin vitiligonun gelişiminde önemli rolü olduğunu öne sürülmüştür (12). Vitiligolu hastaların %30'dan fazlasında bir aile üyesinin ve %21'den fazlasında da, birinci kuşak aile üyelerinin etkilendiği tespit edilmiştir (6,13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, birinci derece

akrabalar içerisinde vitiligo görülme sıklığı %11.5 olarak bulunmuştur (14). Bir genetik faktörün rol oynadığı konusunda şüphe yoktur (6). Ancak vitiligo mendelian paternde kalıtılmaz (1). Çoğu araştırmacı hastalığın daha büyük olasılıkla multifaktöriyel ve poligenik tabanlı olduğunu düşünmektedir. Jeneralize vitiligonun patogenezinde genetik faktörlerin varlığı için en kuvvetli kanıt, hastaların yakın akrabaları ile yapılan çalışmalardır. Beyaz ırka mensup hastaların kardeşlerinde risk % 6.1 olup, bu beyaz ırka mensup popülasyondaki jeneralize vitiligonun % 0.38'lik sıklığı üzerinden 16 kat artmış rölatif riski gösterir. Kardeşlerin yanı sıra, hastaların birinci derece akrabalarında da jeneralize vitiligo için benzer bir risk vardır. Kafkas ırkına mensup kişilerde % 7.1, Pakistanlılarda % 6.1 ve İspanyollarda %6.8 olup, daha uzak akrabalarda riskler daha düşüktür. Jeneralize vitiligonun genetik komponenti olduğuna dair ilave bir kanıt da, hastalığın başlangıç yaşı ile ilgili verilerden gelir. Çoğu sporadik olan beyaz ırka mensup vitiligo hastalarında, hastalığın ortalama başlangıç yaşı 24.2 yıldır. Ancak çok sayıda aile bireyinin vitiligodan etkilendiği hastalarda hastalığın ortalama başlangıç yaşı daha erken olup, ortalama 21.5 yıldır (15,17).

Yapılan başka bir çalışma, erken başlangıçlı vitiligolu hastalarda etkilenmiş akraba sayısının daha çok olduğunu ve hastalığın daha yaygın tutulum gösterdiğini düşündürmektedir. Bu bulgu erken başlangıçlı hastalığın patogenezinde, nispeten daha belirgin bir genetik komponent olduğunu düşündürür (13).

Ailesel vakalarda erken başlangıç yaşı ve genetik uzaklık arttıkça hastalık riskinin düşmesi, poligenetik kalıtımın karakteristik özellikleri olup; kalıtım incelemeleri en azından 3 veya 4 major lokusun kompleks interaktif bir halde vitiligodan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (13,18). Erken başlangıçlı kliniği olan olgularda (<30 yaş) vitiligo inkomplet penetrasyonla beraber, dominant bir kalıtım şekli izler. Resesif bir genotip ve belirli çevresel tetikleyiciler ile ortaya çıkan vitiligoya bir eğilim olması, geç başlangıçlı vitiligonun kalıtım paternini açıklıyor gibi görünmektedir (20). Bu ve diğer veriler jeneralize vitiligoda major genetik bir komponentin varlığını desteklemektedir. Bunun yanı sıra, ikizlerle yapılan çalışmalar göstermiştir ki, jeneralize vitiligonun patogenezinde genetik önemli bir rol oynamakla birlikte, nongenetik faktörlerin de etkisi vardır (16).

Bugüne kadar yapılan en geniş vitiligolu ikiz çalışmasında, monozigotik ikizlerde jeneralize vitiligo için birliktelik %23 saptanmıştır (15). Bu, genel popülasyondaki riskten ve vitiligo hastalarının kardeşlerindeki % 6.1'lik riskten çok fazladır ve bu veriler de genlerin önemini desteklemektedir. Ancak birbirlerine benzeyen ikizlerin diğer tüm genleri de benzemekte olup, bu sınırlı birliktelik aynı zamanda nongenetik, muhtemelen çevresel faktörlerin de önemli bir rol oynadığını düşündürür. Çevresel faktörlerin, belki de genetik faktörlerden daha da önemli bir rolü vardır (16).

Human lökosit antijenleri (HLA) ve vitiligo arasındaki ilişki üzerine yapılan çok sayıda çalışma değişik bulgular göstermiştir (1). Belirli HLA haplotipleri, vitiligoya ait aile öyküsü, hastalığın yaygınlığı, başlangıç yaşı ve popülasyonun yaşadığı coğrafya ile ilişkilidir (20,22). HLA inceleyen vaka kontrol çalışmaları tutarlı şekilde göstermiştir ki, HLA DR4 ile vitiligo arasında pozitif, HLA DR3 ile vitiligo arasında negatif bir ilişki vardır. Rapor edilmiş diğer ilişkiler ise DW7, DR7, DR1, B13, A2, B21, CW6, DR53, A19 ve DR52'dir (24). HLA lokusunun MHC klas 2 bölgesinde bulunan gen polimorfizmi, tip1 diabetes mellitus ve juvenil başlangıçlı romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (24,25).

Kontrollerle karşılaştırıldığında, kültüre vitiligo melanositlerinde DNA sentezi, tirozinaz aktivitesi ve UVB'ye cevapta anlamlı bir fark gösterilmemiş olmakla birlikte, bu melanositlerde uzun süreli kültürlerde spesifik sitolitik değişiklikler gözlenmiştir. Bu gözlem, melanositlerde herediter ve intrinsik bir defekt olabileceğini de düşündürmektedir (26).

Diğer yandan Le Poole ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, VIT 1 geninden söz etmişlerdir. Vitiligo melanositlerinde artan VIT1 ekspresyonu ile artan hatalı eşleşmiş tamir geni hMSH6'nın ekspresyonu arasında bağ vardır. Bu iki gen ekspresyonunun yüksek seviyelerinin, vitiliginöz melanositlerdeki artan DNA hasarından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (27). Yapılan bir diğer çalışmada, katalaz (CAT) gen defektinin de hücre hasarına neden olabileceği ileri sürülmüştür (1,28).

Vitiligo ile ilişkili olabilecek genler henüz kesin olarak tanımlanmamıştır, fakat aday genler vardır. 'Transporter associated with antigen processing protein-1' (TAP1), 'Antigen 4 of cytotoxic T lymphocytes' (CTLA-4), 'Angiotensin converting enzyme' (ACE) ve 'Catalase' (CAT) genleri fonksiyonel aday genler, çeşitli kromozomlarda

bulunan AIS, AIS2, AIS3 ve SLEVI lokusları ise pozisyonel aday genler arasında sayılabilir.

Sonuç olarak, vitiligonun genetiği hakkında henüz net konsensus sağlanamamakla birlikte, hastalığın tek lokuslu basit Mendel kalıtım modelinden ziyade, çoklu lokus değişimlerini içeren bir genetik heterojenite gösterdiği söylenilebilir.

2.1.5. Vitiligoda Çevresel ve Tetikleyici Faktörler

Vitiligoyu başlatıcı veya ağırlaştırıcı çeşitli çevresel faktörler vardır. Psikojenik ve fiziksel stres, bunlardan başlıca olanlarıdır. Bazı hastalar, hastalığının başlangıcını iş kaybı, aile bireyi kaybı, kaza, hastalık veya bunlar gibimajor stres yaratabilecek başka nedenlere bağlamaktadırlar (29). Hastalığın başlangıcından veya yayılımından önceki son 6 ayda, major emosyonel stres tarif eden hastalar %40 civarındadır. Fakat genel popülasyonda da, yaşamlarının herhangi bir zamanında emosyonel stres tarifleyen kişi oranıyaklaşık olarak aynıdır. Bu nedenle vitiligolu hastaların belirttikleri stresin, hastalıkları için önem derecesi ve melanosit kaybını tetikleyebilecek biyokimyasal mekanizmaları aktive edip etmediği ispatlanamamıştır (30).

Vitiligoyu tetikleyebilecek diğer bir faktör de fiziksel stres, yani travmadır. Kutanöz hastalıkları olan bireylerde ‘travmatize olan etkilenmemiş deri alanlarında da lezyonların gelişmesi’ olarak tanımlanan bu olayın adı ‘Koebner fenomeni’dir. Fiziksel (yara, kesi, kaşıyarak yolma), mekanik (friksiyon), kimyasal/termal (yanık ve güneş yanığı), allerjik veya iritan reaksiyonlar (kontakt dermatit, aşılama, dövme), kronik bası, inflamatuvar dermatozlar (psoriasis) ve tedaviler (radyoterapi, fototerapi, topikal immünoterapi) gibi koebner fenomenini tetikleyen çok değişik travma çeşitleri mevcuttur. Fakat bazen bu gibi fiziksel travmaları takiben postinflamatuvar hipopigmentasyon da gelişebilir ve vitiligo koebnerizasyonu ile karışabilir. Bu gibi kararsız kalınan durumlarda, Wood lambası ile muayene ve gerekirse uzun süre takip edilerek karar verilebilir.

Vitiligoda gözlenebilen koebner fenomeninin patofizyolojisi ve klinik önemi, henüz tam aydınlatılmış değildir. İmmünolojik mekanizmalar, melanosit büyüme faktör yetersizliği ve artmış oksidatif stres, koebner fenomeninde depigmentasyona yol açan olası mekanizmalar olarak öne sürülmektedir. Vitiligoyu tetikleyebileceği düşünülen başka

bir çevresel faktör ise enfeksiyonlardır. Özellikle suçlanan enfeksiyöz ajan olan sitomegalovirüse (CMV) ait DNA yapıları, vitiligolu hastaların derilerinde normal kontrollere göre daha fazla saptanmıştır ve bu nedenle virüs suçlanmıştır. Fakat genel popülasyonda da CMV seropozitifliği yüksek olarak saptandığından, vitiligo gelişimine etkisi tartışmalıdır (31).

2.2. Etyopatogenez

Vitiligo, patogenezinde hem genetik hem de genetik olmayan faktörlerin rol aldığı bir hastalıktır. Genellikle kabul gören, vitiligolu deride fonksiyonel melanositlerin yokluğudur. Melanositler histokimyasal olarak tespit edilemezler, bunun nedeni ise melanositlerin yıkıma uğramalarıdır (23). Bununla beraber, farklılaşmamış ve melanojenik aktivitesi olmayan melanositlerin vitiligolu deride bulunabileceği ileri sürülmüştür. Aslında vitiligolu deride melanosit yıkımını, ultrastrüktürel olarak gözlemek pek olası değildir. Bir çalışmada, uzun süreli vitiligo lezyonları olan hastalarda, bu lezyonlarda melanositlerin bulunduğu gösterilmiştir. Vitiligolu deriden alınan örneklerde melanosit kültürleri üretilmiştir ve katalaz ile hidrojen peroksidin temizlenmesiyle, melanositlerin fonksiyonlarını geri kazandıkları gösterilmiştir (32). Vitiligodaki olası melanosit yıkımının yavaş ilerleyen ve melanosit sayısının progresif olarak azaldığı bir süreç olduğu düşünülmektedir.

Melanositler dışında epidermiste, keratinositler ve langerhans hücrelerinde de değişiklikler saptanmıştır. Keratinositlerde sitoplazmik vakuolizasyon ve ekstraselüler granüler materyal (hasarlı keratinositlerin sitoplazmalarından kaynaklandığı düşünülen) normal görünümlü yakın deride ve daha nadir olarak lezyonlu deride gösterilmiştir. Histokimyasal teknikler (ATPaz) ve monoklonal antikorlar (anti CD1a ve HLA-DR) ile değerlendirilen langerhans hücre yoğunluğu, çeşitli çalışmalarda artmış, azalmış veya normal olarak rapor edilmiştir. Özellikle lezyon sınırına yakın hücrelerde şişme, kısalmış dendrit gibi dejeneratif değişiklikler gözlemlenmiştir. Langerhans hücrelerinin fonksiyonlarında da bozulmalar vardır. Tüm bu gözlemler, vitiligonun bütün olarak keratinosit-langerhans hücresi- melanosit birimini etkilediğini düşündürmektedir (23).

Vitiligonun patogenezini aydınlatmak için çok çeşitli çalışmalar yapılmış ve farklı hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan en çok üzerinde durulanlar, nöral, otoimmün ve otositotoksik hipotezlerdir. Bu hipotezler, melanositlerin ya vitiligo patogenezinde

primer hedef olarak ya da daha az spesifik bir hedef olarak farklı biyolojik olayların sonucunda yıkıma uğradığını ileri sürmektedir. Fakat bunlardan hiçbiri tek başına vitiligo patogenezini açıklamak için yeterli bulunmamıştır. Melanositlerin yıkımı da, açık olarak gösterilememiştir. Depigmente yamaların oluşması için melanositlerin tamamen ölmesine gerek olmadığı; bunun yerine, melanogenezin inhibisyonu veya melanositlerin defektif adezyonu sonucu kaybolabileceği de ileri sürülmüştür (32). Patogenezi açıklamaya yönelik hipotezlerdeki çeşitlilikler de düşünülerek; son zamanlarda vitiligonun spesifik bir mekanizma ile oluştuğu değil de, farklı mekanizmaların bir arada bulunduğu, multifaktöryel, çeşitli patolojik yolların ortak bir sonucu olarak ortaya çıkan, bir hastalıktan ziyade bir sendrom olabileceği de ileri sürülmüştür (11). Aşağıda vitiligonun patogenezinde adı geçen bu mekanizmalar özetlenmiştir.

2.2.1. Nöral Hipotez

Nöral hipotez, melanositlerin ve sinir sisteminin ortak embriyolojik tabakadan gelmesinden köken alır. Nöral hipoteze göre sinir sonlanmalarından salınan nöropeptidler, katekolaminler ve onların metabolitleri veya genel olarak artmış sempatik sistem aktivitesi melanosit hasarlanmasında kritik rol oynar (11,33). Bu hipotez, ilk olarak 1959 yılında Lerner tarafından geliştirilmiştir (34). Hipotezine temel oluşturan faktörler; sinir yaralanması olan hastalarda denerve alanlardaki deride bildirilen vitiligo olgularının bulunması, klinik olarak segmental ve dermatomal vitiligonun varlığı, vitiligolu alanlarda artmış adrenerjik aktivite göstergesi olan terleme artışı ve vazokonstriksiyonun olması ve hayvan modellerinde sinir lifleri kesilince gözlenen depigmentasyon olarak sayılmıştır. Daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarda da, periferik sinirleri ve/veya sempatik sistemi ilgilendiren çeşitli bozulmalar tespit edilmiştir ve nöral hipotez teorisini destekleyen bulgular olarak kabul edilmiştir. İrisleri sempatektomize edilen kahverengi gözlü tavşanlarda göz renginde açılma tespit edilmiştir (35). Depigmente yamalarda kanama zamanında uzama ile yüzey sıcaklığı ve terlemede artış gibi kolinerjik aktivitede artış saptanmıştır (36). Etkilenmiş derideki keratinosit ve melanositlerde, monoamin oksidaz A aktivitesinde artış saptanmıştır. Vitiligolu derideki keratinositlerin, kontrol keratinositlere göre 4 kat fazla norepinefrin ve 6.5 kat daha az epinefrin salgıladığı tespit edilmiştir (37). Nöral krest kökenli olan melanositlerin, depigmente deride serbest sinir sonlanmaları ile temas halinde oldukları

gözlenmiştir (38,39). Depigmente yamaların ortasında ve periferindeki alanlarda dermal Schwann hücrelerinin bazal membranlarında kalınlaşma ve dejeneratif-rejeneratif otonomik sinirler gözlemlenmiştir (40,42). Vitiligolu hastaların perilezyonel derilerinde, interselüler adezyon molekülü -1 (ICAM-1), interferon gamma (IFN-gamma) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- alfa) seviyelerinde artış saptanmıştır. In vitro yapılan bir çalışmada, bir nöropeptid olan nörotensinin, melanosit TNF- alfa üretimini normale göre 500 kat fazla artırdığı, bunun UVB radyasyonuna göre 50 kat daha fazla olduğu ve bu sonucun nörojenik kontrolü düşündürdüğü belirtilmiştir (43,45). Erken, aktif veya yakın zamanda aktif olan vitiligo hastalarında, dopamin metaboliti homovanilik asit ve norepinefrin ile epinefrin metaboliti vanilmandelik asitin, üriner atılımında artış saptanmıştır. Aktif depigmentasyonu olan hastalarda plazmada veya idrarda katekolamin metabolitlerinin artışının, depigmentasyonun nedeni veya depigmentasyona sekonder bir fenomen olabileceği belirtilmiştir (46,49). Vitiligolu hastaların plazmasında, norepinefrin değeri yüksek bulunmuştur (50). Katekol-O-metiltransferaz (COMT) aktivitesi vitiligolu epidermiste, kontrollere göre yüksek bulunmuştur (51). Beta-2 adrenerjik reseptörlerin, kültüre vitiligo derisinde daha fazla eksprese edildiği görülmüştür (52). Vitiligolu deride, beta- endorfin ve met-enkefalin salınımında bozukluk tespit edilmiştir (23). Akraba olan siyah renkli farelerde, epinefrinbeyaz renkli tüy çıkmasına neden olmuştur (53). Primitif hayvanlarda, melanoforların direkt adrenerjik innervasyona sahip olduğu gözlemlenmiştir (54).

Tüm bu gözlemler çeşitli nöropeptidlerin melanosit hasarında rolü olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmalarda en fazla dikkat çeken ve vitiligo patogenezinde rol oynayabileceği düşünülen, sempatik sinir sistemi belirteçlerinden biri olan, katekolaminlerdir. Katekolaminler ve metabolitleri, çeşitli çalışmalarda özellikle aktif vitiligo hastalarında deride, plazmada ve idrarda yüksek olarak bulunmuştur. Fakat vitiligolu derideki katekolamin seviyelerinin, melanositleri öldürebilecek konsantrasyonda olmadıkları belirtilmiştir ve bunun hastalığın nedeni olarak değil, sonucu olarak ortaya çıkabileceği düşünülmüştür. Hastalığın başında veya aktif zamanında gözlenen katekolamin yükselmesi, hastada vitiligo lezyonlarının görünümünden kaynaklanan stres nedeniyle olabilir. Fakat, bir çalışmada vitiligolu hastalarda hem lezyonlu hem lezyonsuz deride, katekolamin sentezinde anahtar enzim olan tirozin hidroksilazın esansiyel kofaktörü olan 5,6,7,8 tetrahidrobiopterinin (6-BH₄)

de novo sentezinde artış olduğu ve bunun norepinefrin artışına yol açtığı saptanmıştır (55). Bu bileşiklerin sentezleri sırasında toksik oksijen radikallerinin olduğu bilinmektedir. Belki de oluşan bu toksik oksijen radikalleri, oksidatif stres defansında bozulmalar olduğu da öne sürülen, melanositler için yıkıma yol açan mekanizmalardan biri olabilir. Bu da, patogeneizde nöral ve otositotoksik mekanizmaların birlikte bulunabileceği modellerle uyumludur.

2.2.2. Otoimmün Hipotez

Vitiligonun, otoimmün olduğu düşünülen birçok hastalık ile klinik ilişkisi olmasına dayalı bir hipotezdir (6). Asıl görevi, canlıyı ultraviyole ışıktan korumak olan melanositlerin immün sistem ile bağlantısı yeni yeni anlaşılmaktadır. Melanositler major histokompatibilite kompleksi (MHC) class 1 ve 2 moleküllerini, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerini, ayrıca da interlökin IL-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinleri ve transforming growth faktör beta-1'i de salgılamaktadır. Ayrıca melanositlerin fagositoz yeteneklerinin yanı sıra, T hücrelerine antijen ve antijenik peptidlerin sunulmasında da görev alıyor olabilecekleri düşünülmektedir (56). Bu yeni bulgular, melanositleri de immün sistem içine çekmekte ve vitiligonun immün sistemle bağlantısına daha çok ağırlık verilmesi gerektiğinin işaretlerini taşımaktadır (57).

Bazı vitiligo hastalarında, melanositlere veya diğer hücrelere karşı normal immün reaksiyonların oluşumu ile sonuçlanan, otoimmüniteye genetik yatkınlıklarının olması hastalığın primer nedeni olabilir. Bilinen bütün otoimmün endokrinopatiler, MHC Class 2 HLA DR allelleri ile ilişkilidir ve vitiligoda da benzer bir ilişki varlığı, vitiligonun otoimmün bir alt yapısının olabileceğine dair dolaylı bir kanıt olabilir. Hastalık değişik HLA grupları ile ilişkili olabilese de, HLA DR4 aleli ile vitiligonun belirgin ilişkisi, birkaç değişik popülasyonda rapor edilmiştir (58).

Hastalarda hem humoral hem de hücreli immünitede değişiklikler olur (59). İmmünohistokimyasal çalışmalar, jeneralize vitiligoda (CD3+, CD4+ ve CD8+ T hücreleri ile CD68+ makrofajlar dahil) immünoisitlerin, etkilenmiş derinin çevresinde var olduklarını göstermektedir (58). Bu T hücre infiltrasyonu içinde, önemli oranda CD8+ T hücreleri izlenmektedir (60,62). Vitiligoda yüksek frekansta, fonksiyonu bilinmeyen melanosit spesifik protein (Melan A) CD8+ hücreler bulunur ve bunun

hastalığın yayılımı ve progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62,63). Son zamanlarda hastaların periferik dolaşımlarında, melanosite özgü diferansiyasyon antijenlerinden biri olan, kutanöz lenfosit ile ilişkili reseptör antijeni (CLA) ekspresyon eden melan-A/MART-1, tirozinaz ve gp100'e karşı spesifik CD8+ T hücreleri gösterilmiştir (1,62). Deride bulunan kutanöz lenfosit ile ilişkili reseptör antijeni ve bunların sıklığı depigmentasyonun yayılımı ile paralellik gösterir (58). Bu bulgu, perilezyonel deri biyopsilerinde de gösterilmiştir (60). Dahası CD8+ T lenfositlerinin, HLA uyumlu melanositlere karşı sitotoksitesisi de gösterilmiştir (64). Ayrıca HLA DR, IL-2 reseptör ve interferon gamma reseptör ekspresyonunun arttığına dair kanıtlar da vardır (58, 65).

İmmün hücrelerin fonksiyonlarının çoğu, sitokinler aracılığıyla yürütülür ve vitiligo hastalarında bu moleküllerin varlığı birkaç çalışmada gösterilmiştir. Çözünbilir interlökin reseptör 2 (IL-2R) 'nin serum seviyeleri, in vivo immün aktivasyonu monitorize etmek için kullanılabilir ve artmış seviyeler T hücre aracılı immün hastalıkla korelasyon gösterir. Vitiligo hastalarındaki çözünbilir IL-2R seviyesi, kontrol grubuna göre belirgin artmıştır, bu durum T hücrelerinin aktivasyonunun vitiligo patogenezinin bir komponenti olabileceğini gösterir (66,67). Mononükleer hücrelerin IL-6 üretimi de, vitiligolu hastalarda yükselmiştir (68). Bu sitokin, melanositlerdeki ICAM-1 üretimini indükleyebilir, bu durum lökosit melanosit etkileşimini kolaylaştırır ve pigment hücresinin immünolojik yolla hasarlanmasına neden olur (57,58).

IL-8 düzeyleri de, vitiligolu hastalarda yüksek bulunmaktadır ve bunun vitiligo lezyonlarına nötrofil göçüne neden olabileceği düşünülmektedir. Bu nötrofil göçü, inflamatuvar reaksiyonlara ve melanositlerin hasarında artışa yol açabilir. Mononükleer hücreler tarafından üretilen granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) seviyesi, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında aktif vitiligo hastalarında azalmıştır (68). Bu sitokinin, melanositler için büyüme faktörü olarak rol oynadığı bulunmuştur ve üretimindeki azalma vitiligo lezyonundaki melanositlerin proliferasyonunu yavaşlatabilir. Öte yandan, otoimmün hastalıklarda önemli bir patojenik göstergesi olan tümör nekrozis faktör alfa'nın, vitiligoda düşük bulunduğu rapor edilmektedir (58). Başka bir çalışmada, T hücreleri ve makrofajların inflamatuvar vitiligolu hastaların derisinde bulunmasının, melanositlerin kaybolması ile paralellik gösterdiği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, aktif vitiligolu hastaların biyopsi örneklerinde CD4/CD8

oranında da azalma gösterilmiştir (69). CD4 ve özellikle CD8 (+) T hücreleri, aktif hastalık boyunca melanosit hasarı ile ilişkilidir (70). HLA-A2 ile sınırlı melanosite spesifik CLA (+) CD8 T lenfositlerinin varlığı, hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir (1). HLA bağlantıları, vitiligoda T hücre aracılı immüniteyi destekleyen bir bulgudur (71). Nonsegmental vitiligo hastaları ile yapılan bir çalışmada, hastalığın otoimmün temeli olduğuna güçlü bir şekilde işaret eden, T hücre disregülasyonu ile birlikte HLA-DR ekspresyonunda artış saptanmıştır (72).

Çeşitli çalışmalarda, vitiliginöz derideki langerhans hücre sayıları, aynı hastaların pigmente derilerine ya da sağlıklı kontrollere göre normal, artmış (57) ve azalmış (60) olarak bulunmuştur. Langerhans hücreleri, epidermisdeki T hücrelerine antijen sunumunda rol alırlar. Bunların sayılarında herhangi bir artışın, vitiligo lezyonlarında oluşan melanosit hasarındaki immünolojik sürece katkısı olduğu düşünülebilir (58).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, normal derideki melanositler ile karşılaştırıldığında, vitiligolu deride perilezyonel melanositlerden kaynaklanan ICAM-1 ve MHC Class 2 antijeni HLA DR'nin anormal üretimi gösterilmiştir (60, 73). Bu moleküllerin normal antijen sunumunda ve T helper hücrelerinin aktivasyonunda rol oynamalarından dolayı, melanositler tarafından anormal üretimleri, vitiligoda görülen anormal hücrel immün cevaplara katkıda bulunabilir. Perilezyonel melanositlerdeki moleküler değişikliklerin nedeni anlaşılamamıştır. Ancak HLA DR ve ICAM 1'in benzer şekilde anormal üretiminin, otoimmün tiroid hastalığında tiroid foliküler hücresi tarafından da yapıldığı gösterilmiştir (74).

Humoral immüitenin melanosit hasarına katkısı, ilk olarak melanositlere karşı antikorların bulunması ile ortaya konulmuştur. Vitiligo antikorları, değişik melanosit antijenlerine karşı (tirozinaz, tirozinaz ile ilişkili protein 1 ve 2) yönelirler. Daha yakın zamanda, poliglandüler disfonksiyon (APECED) ile ilişkili vitiligoda ve izole vitiligolu az sayıda hastada bulunan, SOX 10 olarak bilinen bir transkripsiyon faktörüne karşı da otoantikorlar bulunmuştur (1).

Bir çalışmada, vitiligo hastalarının hepsinin serumlarında anti-melanosit antikorları bulunmuş, kontrol grubunda ise bulunamamıştır (58). Melanosit antikoru seviyesi ve insidansı ile vitiligo hastalığının aktivitesi arasında korelasyon saptanmıştır. Aktif vitiligolu hastaların 8/10'de, inaktif hastalığı olanların 0/14'ünde ve kontrollerin

0/19'da dolaşımında anti-melanosit antikoru bulunmuştur (75). Vitiligolu hastaların IgG serumu ile invivo melanosit hasarının gösterilmesi, otoimmün mekanizmayı destekler başka bir bulgudur (76). İlâveten bu antikoru varlığı, hastalığın yayılımı ile de ilişkilidir; minimal vitiligo lezyonu olan (%2'den azı tutulmuş) hastaların %50'sinde, daha büyük depigmente lezyonu olan (%5-10 tutulum) hastaların %93'ünde tespit edilmiştir (58).

Vitiligo lezyonlarında yapılan çalışmalarda, keratinositlerde ve bazal membran bölgesinde IgG ve C3 birikimlerine rastlanmıştır (77). Fakat bu birikimler melanositlerde değil, keratinositlerde dir. Anti-keratinosit intersellüler antikoru varlığının, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (78). Vitiligoda IgG anti-melanosit antikoru varlığının, melanositlerde HLA-DR ve ICAM-1 ekspresyonu ile IL-8 salınımını arttırdığı da gösterilmiştir. Bunun, ilişkili hücreleri aktive ederek, melanositotoksositeye sebep olabileceği düşünülmektedir (79).

Vitiligo antikoru genellikle hücre yüzeyinde lokalize olan 35 kDa, 40-45 kDa, 75kDa, 80kDa, 150kDa pigment hücre antijenlerine karşı yönelirler (58). İn vitro olarak, vitiligo serumunda antikora bağımlı hücre sel sitotoksitede de olduğu gibi, antikor aracılı kompleman aktivasyonunun selektif indüksiyonu da gösterilmiştir (80). Bu antikoru özellikle tirozinaza karşı olduğu öne sürülmektedir (81,82). Diğer antijenler ise, başlıca bir melanozomal matriks glikoproteini olan gp 100/pmel (60), tirozinaz ilişkili protein -1 (TRP-1) ve tirozinaz ilişkili protein -2 (TRP-2)'dir. Bunların tümü, primer olarak melanozomlara lokalizedir (56). İlginç olarak bazı vitiligolu hastalarda, otoantijenler melanosit dışındaki başka hücrelerden de salınıyor gibi görünmektedir. Yapılan bir diğer çalışmada, vitiligoda depigmentasyonun yaygınlığının melanositlere karşı oluşan antikoru seviyesi ve insidans ile iyi bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (80). Vitiligoda pigment hücrelerinin seçici hasarı, immün aracılı yaralanmaya keratinosit yada fibroblastlar gibi diğer deri hücrelerinden daha duyarlı olmalarına bağlanmıştır (83).

Bir yüzey reseptörü olan ve melanogenezin regülasyonunda rol alan melanin konsantrasyon hormon reseptörü (MCHR-1)'ne karşı otoantikoru, bazı hastaların serumlarında bulunduğu gösterilmiştir (84). Başka bir çalışmada, kompleman 3 (C3) ve kompleman 4 (C4) düzeyi, hastaların %25'inde azalmış olarak saptanmıştır. C3 ve C4'deki azalma,

bunların otoimmün süreçte tüketilmelerine bağlı olabilir ve azalmış C3, C4 seviyesi ile vitiligo arasındaki ilişki, vitiligo etyolojisinde otoimmünite varlığını destekleyebilir. Ayrıca lezyonel ve perilezyonel melanosit ve keratinositlerde kompleman aktivasyonuna ait membran düzenleyicilerindeki azalma, otolog kompleman yıkımı sonucu olabilir (85). Birkaç otoimmün bozukluk, kompleman komponentleri C4 ve C2'nin homozigot veya heterozigot (MHC class 3 moleküller) yetmezlikleri ile ilişkilidir. Vitiligo hastalarında da, heterozigot C4 ve C2 yetmezliğinin sıklığında artış rapor edilmiştir. Ancak bunun vitiligo gelişimindeki rolü kesin bilinmemektedir (86). İn vitro olarak, hasta serumlarının klasik kompleman aktivasyonu ve antikor bağımlı hücrel sitotoksiste ile melanosit hasarına yol açtığı gösterilmiştir (57). Melanositler nekroz ile veya daha büyük olasılıkla apoptozis ile yok oluyor olabilir (86).

Vitiligo hastalarında özellikle tiroid, adrenal glandlar, gastrik pariyetal hücrelere karşı, organa spesifik otoantikorlar sıklıkla tespit edilebilir (58,87,88). Vitiligoya ilaveten alopesi areata, mukokutanöz kandidiazis ve multiple endokrin yetmezliği olan birkaç hastanın serumunda da, melanositlere karşı kompleman fikse edici antikorlar bulunmuştur (6). Aktif vitiligolu hastalarda insan melanoma hücrelerine karşı spesifik IgA reaktivitesi de rapor edilmiştir. Vitiligolu hastalarda, benzen halka yapısına karşı yüksek titrede antikorlar saptanmıştır. Bu da kimyasal olarak indüklenmiş vitiligolu bireylerde, aşırı immünolojik cevapların olabileceğini göstermektedir (58).

Vitiligo, apoptozisi düzenleyen moleküllerin regülasyon bozukluğuna bağlı olarak da gelişebilir. Sitotoksik T hücreleri ve makrofaj kaynaklı bir mediatör olan nitrik oksitin, in vitro olarak melanosit apoptozunu indüklemeye yeteneği olduğu bildirilmiştir. Vitiligoda in vivo melanosit apoptozu, otreaktif T hücreleri veya makrofajlar tarafından indükleniyor olabilir (89).

Bu spesifik immün anormalliklerin, hastalığın nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu, bunların melanositlere zarar verip vermediği ya da rastlantısal bir olay mı oldukları henüz bilinmemektedir (1). Yalnız, hastalarda psoralen+ultraviyole A(PUVA) ve sistemik steroid tedavileri sırasında, bu otoantikorların seviyelerinde azalma görüldüğü de bildirilmektedir (90). Tüm bunlar vitiligo patogenezinde humoral ve hücrel immünitenin beraber rol oynadığını düşündürmektedir (57). Hastalığın otoimmün temellerinin en başta gelen sebeplerinden biri de, hastalığın bazı sistemik hastalıklarla

birlikte görülmesi ve bu hastalarda otoantikörlerin var olmasıdır (91).

Vitiligonun klinik ve subklinik tiroid disfonksiyonları ve/veya tiroid antikörleri ile ilişkisi, %40'lara ulaşan oranlarda bildirilmiştir (92). Vitiligo ile diabetes mellitus arasındaki ilişki iyi bilinmektedir ve diabetesin her iki tipi de, vitiligoya eşlik edebilmektedir (57, 93). Diabetes mellitusun hem juvenil hem de erişkin başlangıçlı tipleri, vitiligolu hastaların %1-7.1'inde görülürken, vitiligo diabetes mellituslu hastaların %4.8'inde görülür (1). Hastalarda sık görüldüğü bildirilen bir diğer otoimmün hastalık da, vitamin B12 düşüklüğü ile giden pernisiyöz anemidir (10).

Vitiligo, mukokutanöz kandidiazis, Addison hastalığı ve hipoparatiroidizm ile karakterize bir hastalık olan otoimmün poliglandüler sendrom tip 1'de sık karşılaşılan bir belirtidir. Bu bozukluk normalde timus ve lenf nodları gibi immünite ile ilişkili organlarda, AIRE genindeki mutasyonlarla meydana gelir. Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 ve bununla ilişkili vitiligonun, protein fonksiyonunu etkileyen AIRE'deki mutasyonların sonucu gelişen immün disregülasyonla ilişkili olduğu düşünülür (58). Vitiligo, Schmid multiple otoimmün sendromunun da bir komponenti olabilir (94, 95).

Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal displazi (APECED) olan hastalarda vitiligo insidansı %13 olarak bildirilmiştir. Bu ilişki, vitiligonun (en azından hastaların bir grubunda) otoimmün bir temeli olduğunu destekler bir başka bulgudur (1).

Hayvan modellerinde de, otoimmün hipotezi destekleyen birkaç çalışma mevcuttur (96,97). Vitiligolu kediler, köpekler ve atlarda, anti-melanosit antikörlerinin bulunması, hastalığın nedenleri arasında otoimmüitenin önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür (80).

Vitiligonun çok sayıdaki klinik fenotiplerinin, farklı fizyopatolojik mekanizmaların ön planda olması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (98). Otoimmün hipotez, genellikle jeneralize veya fokal nondermatomal vitiligo ile ilişkilisidaha ön planda iken; nöral hipotezin segmental vitiligoda daha ön planda rol aldığı düşünülmektedir (90).

Sonuçlar güçlü bir şekilde, vitiligo patogenezinde genetik ve nongenetik faktörlerin rol aldığını desteklemektedir ve bu genetik faktörlerin tiroid hastalığı, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve olasılıkla inflamatuvar barsak

hastalığında içeren çok sayıda başka otoimmün hastalıklar ile de ortak faktörler olduğunu öne sürmektedir. Bu ortak paylaşılan otoimmün şüpheli faktörlerin altındaki genleri ortaya koymak için yapılan genomik incelemeler, bu hastalığın patogenezi ile ilgili yeni bilgiler verebilir, ayrıca hem yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde, hem de bu hastalıklardan korunmada yol gösterici olabilir (15).

2.2.3. Otositotoksik Teori

Bu teori, melanositlerin toksik melanin prekürsörlerini uzaklaştıran doğal koruyucu mekanizmadaki bir hasardan dolayı kendilerini yok ettiklerini ileri sürer (6). Melanin sentezi sırasında ortaya çıkan tirozin analogları ve ara ürünler, melanositler için oldukça toksiktir. Bu ara ürünlerden indol ve serbest radikaller, melanositlerde birikerek hücre hasarına yol açmasının yanısıra, hücrel antijeniteyi de değiştirebilirler. Değişen melanosit antijenitesinin sonucunda da, vitiligo lezyonları meydana gelebilir. Ayrıca, hücre içinde biriken serbest radikaller genetik mutasyona da neden olabilirler (99).

Otositotoksosite ile ilgili melatonin reseptör hipotezi ileri sürülmüştür. Bu hipotezde, aktive olan melatonin reseptörleri ile melanositler içindeki bozulmuş melanogenez nedeniyle, melanositlerin yıkıma uğradığı ileri sürülmüştür. Melanin sentezinin tirozinaz basamağından sonra inhibe olması, melanositler içinde önemli miktarda serbest radikallerin ve toksik ara maddelerin birikimine neden olur. Bunun sonucunda da, melanosit hasarı ve yıkımı olur. Bu hipotez, otoimmün teori ile kombine edilebilir. Bozulmuş melanogenez sonucu oluşan değişmiş melanositin, kendi içindeki maddelere veya değişmiş yüzey antijenlerine karşı otoimmün yanıtı uyardığı öne sürülmektedir (100).

Otositotoksosite ile ilgili bir başka teori, melanosit membranında serbest radikal koruyucusu olarak bulunan ‘tiyoredoksin redüktaz’ın inhibisyonudur. Kalsiyum ile inhibe olan bu enzim, vitiligolu hasta derilerindeki keratinositlerin hücre membranlarında, kontrollere göre daha az seviyede bulunmuştur. Artmış ekstraselüler kalsiyum düzeyi, tiyoredoksin redüktazı inhibe ederek, süperoksit radikallerinin artmasına neden olur. Bunun sonucunda da, vakuolizasyon gelişir ve hücre ölümü olur (100).

Vitiligoda klinik olarak beyaz renkte görülen deri, Wood lambası muayenesinde sarı-yeşil veya mavimsi floresan da gösterebilir. Bu floresanın iki farklı oksidize pteridinin (6-biopterin, 7- biopterin) birikiminden dolayı olduğu bulunmuştur. Altı ve yedi tetrahidrobiopterinlerin (6 BH₄, 7 BH₄) fazla üretimi, vitiligolu hastalarda tetrahidrobiopterin hemostazisinde metabolik bir defekti işaret eder. Bu defekt, hidrojen peroksitin (H₂O₂) fazla üretimi ile sonuçlanır. Vitiligo lezyonlu epidermiste H₂O₂ birikimi, katalazın porfirin aktif bölgesinin oksidatif degradasyonu ile sonuçlanır, vitiligoda katalaz enziminin düşük seviyelerde bulunmasına neden olur. Oksidatif strese, melanositotoksik maddelerin birikimine, doğal detoksifikasyon süreçlerinin inhibisyonuna neden olan tüm bu biyokimyasal anormallikler, vitiligo derisindeki melanositlerin hasarına katkıda bulunabilir (23).

2.2.4. Melanosit Sağkalımında Azalma Teorisi

Bu teori, melanositlerin erken apoptoza girdiğini veya hayatlarını devam ettirebilmeleri için gerekli faktörlerde bazı defektler olduğunu öne sürmektedir. Bcl-2 (-/-) farelerde, ilk kıl folikül siklusunun normal olmasına rağmen, ilerleyen sikluslarda progresif olarak kıl folikül melanositlerinde azalma olduğu ve bu süreçte tüylerinin giderek grileştiği / beyazlaştığı gözlemlenmiştir. Bu durumun, melanositlerin erken apoptozu nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (101). Fakat yapılan ileri araştırmalarda, apoptozu düzenleyen moleküllerde normal kontrol pigment hücrelerine göre anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir ve bu apoptoz regüle eden proteinlerin bozukluğunun vitiligoya neden olmayabileceği bildirilmiştir (89).

Çeşitli çalışmalar 'kök hücre faktörü (Stem cell factor = SCF)/KIT/mikroftalmi ilişkili asosiye transkripsiyon faktörü (MITF)/ Bcl-2' yolunun melanositlerin ömrünü devam ettirmesinde önemli olduğunu göstermiştir (102,103). KIT- pozitif melanositlerin vitiligo lezyonlarında azaldığı ve perilezyonel deride MITF-M protein ekspresyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda vitiligo keratinositlerinde SCF gibi keratinosit kaynaklı faktörlerin de ekspresyonunun da azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, SCF/KIT/MITF yolundaki bozulmanın, melanositlerin pasif olarak ölümünden sorumlu olabileceğini göstermektedir (23).

2.2.5. Konverjans Teorisi

Vitiligonun klinik bulgularının değişkenliği, her hastada farklı etyopatogenetik mekanizmanın ön planda olduğunu düşündürmektedir. Etyopatogeneizde rol oynayan faktörlerin hiçbirinin tek başına açıklayıcı olmadığı ancak tüm teorilerin patogeneze bir miktar da olsa, katkıda bulunabileceği düşünölmüştür. Buna göre stres, toksik bileşiklerin birikimi, enfeksiyonlar, otoimmünite, mutasyonlar, bozulmuş hücrenel çevre ve bozulmuş melanosit göçü/proliferasyonu gibi nedenlerin tümü, hastalık patogenezine değişen oranlarda katkıda bulunmaktadır (104).

2.2.6. Melanositoraji Teorisi (Transepidermal Melanosit Kaybı)

Bu hipotez, in vivo yapılan bir çalışmada, jeneralize vitiligo hastalarında minör mekanik travma sonrası melanositlerin kronik olarak ayrılıp, transepidermal olarak kaybedildiği tanımına dayanmaktadır (105). Melanositlerin in situ olarak mı öldükleri, yoksa başka mekanizmalar yüzünden mi kaybedildikleri henüz aydınlatılmış değildir. Melanosit yıkımı bugüne kadar net olarak gösterilememiştir. Vitiligo lezyonu sınırında inflamasyon gözlenmesi de, pek olası bir bulgu olmadığı için, melanositlerin nekrozdaki ziyade apoptoz ile ölebileceklerini düşündürmektedir. Fakat bugüne kadar apoptoz da tam olarak gösterilememiştir. Vitiligonun sürtünme yerlerinde daha sık gözlendiği de gözönüne alınarak, normal pigmente epidermiste melanosit tutunması ve sağkalımı üzerine, sürtünmenin etkisi araştırılmıştır. Sürtünme sonrası belirli saatlerde alınan biyopsilerde, vitiligo hastalarının epidermisindeki melanositler, stratum spinosum, granüler tabaka, stratum korneum gibi suprabazal bölgelerde görölmüştür. Bu gözlem sonucunda, vitiligo hastalarında kronik melanosit kaybının, muhtemelen farklı süreçler sonucu hasar gören melanositlerin transepidermal eliminasyonu ile olabileceği ileri sürölmüştür (105). Bu ayrılmanın, ekstremiteler ve gözkapakları gibi daha kuvvetli veya sürekli friksiyon olan bölgelerde daha fazla olduğu, bu yüzden lezyonların buralarda daha çok göröldüğü ileri sürölmüştür (33). Melanositlerin kronik olarak ayrılıp, transepidermal olarak kaybını; mekanik travma yanında, mevcut otoimmün, nöral ve bozulmuş antioksidan mekanizmaların kolaylaştırabileceği ve patogeneze katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Böylece daha önce patogeneizde suçlanan mekanizmalar dışlanmadan, hepsinin melanosit kaybına zemin hazırlayabileceği belirtilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da, bunu destekleyen bulgular elde edilmiştir. Bu

çalışmada, epidermisi çıkarılmış dermis üzerine, normal sağlıklı insan epidermisinden elde edilen keratinosit ve melanositler ile, segmental olmayan vitiligo hastalarının lezyonel olmayan normal derilerinden elde edilen keratinosit ve melanositler değişik kombinasyonlarda rekonstrükte edilerek, katekolamin, hasta serumu ve hidrojen peroksite maruz bırakılmıştır. Deney sonunda, vitiligolu hastalarının melanositlerinin rekonstrükte epidermise yapışmasının daha sınırlı olduğu ve bunun vitiligo melanositlerinde bulunan intrinsik bir defekte işaret ettiği, vitiligolu derideki keratinositlerin buna katkıda bulunduğu ve maruz bırakılan stresör maddelerin de, melanosit kaybına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (106). Daha önce yapılan bir çalışmada, kültüre dendritik melanositlerin fizyolojik hidrojen peroksit (H₂O₂) maruziyeti sonrası ölmeyip, dendritlerini yitirdikleri gözlemi de bahsedilen bu teoriyi destekler niteliktedir (33).

2.2.7. Homosistein Metabolizma Bozukluğu ve Vitaminler

Homosistein metabolizması, hem folik asit hemde vitamin B12'ye bağlıdır. Yaygın vitiligolu hastalarda, homosistein seviyelerinde artma, folik asit ve vitamin B12 seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (107). Yapılan bir çalışmada, vitamin eksikliği olmayan vitiligolu hastalara günde iki defa B12 ve bir defa folik asit verilmiş ve 3-6 ay tedaviye devam edilmiştir. Hastaların önemli kısmında vitiligonun yayılımı durmuştur (108). Tjioe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bunun aksi şekilde, dar band ultraviyole B (UVB) ile folik asit ve vitamin B12 tedavisi karşılaştırılmış ve vitaminlerin etkisiz olduğu görülmüştür (109). Bu nedenle, vitaminlerin patogeneizde etkisi henüz kanıtlanabilmiş değildir.

2.2.8. Virüsler

Grimes ve arkadaşları, vitiligo için viral etyolojiyi öne sürmüşlerdir. Hayvan modellerinde T hücre alt gruplarını aktiveeden viral peptid dizilimlerinin moleküler benzerliğinden dolayı, virüs enfeksiyonunun otoimmün cevabı tetiklediği gösterilmiştir (110). Vitiligolu hastaların epidermisinde PCR tekniği kullanılarak, sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein Barr virusü (EBV) saptanmıştır (26,111). Bu hipotez, melanositlerin virüslerle indüklenmiş T hücrelerinin hedefi olduğunu desteklemektedir (110). HIV(+) hastalarda vitiligonun daha yaygın seyrettiğini belirten çalışmalar da mevcuttur (112).

2.2.9. Çinko Metabolizması

Vitiligo ile çinko metabolizması arasında yakın ilişki mevcuttur. Bunu destekleyen bulgular ise şöyledir;

- Potansiyel olarak antiapoptotiktir.
- Reaktif oksijen radikallerine karşı antioksidan özellik gösteren eser bir elementir.
- Melanogenez sürecinde çok önemli rol oynar.
- Çinko eksikliği, hücrel immünitelerde bozukluğa neden olur.
- Melanosit stimüle edici hormon salgınlmında ve sentezinde rol oynar
- Zinc alfa-2 glikoprotein (ZAG), normal ve malign melanositlerde melanin üretimini regüle eder.

Bu nedenlerden dolayı, çinko eksikliğinin vitiligo patogenezinde etkili olduğu düşünölmektedir (113).

2.2.10. Psikolojik Stres

Psikolojik stresin, vitiligoda hastalığı başlatıcı olarak mı, yoksa sekonder bir sonuç olarak mı ortaya çıktığı halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Yapılan bir çalışmada, 73 vitiligolu hasta değerlendirilmiş, bu hastalardaki stresli yaşam koşullarının, stresle ilgisi olmayan başka deri hastalığına sahip hastalardan daha fazla olduğu saptanmıştır (114). Vitiligolu hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise, % 40 vakada depresif ruh hali gözlemlenmiş ve bu kişilerin benlik saygılarının düşük olduğu saptanmıştır (114,115).

Son yıllarda etyopatogenezinde etkili olduğu öne sürölen diğer hipotezler ise şunlardır (110,116-119);

- 1) Vitiligolu derideki melanositlerin endoplazmik retikulumunun fonksiyon ve yapısında defekt
- 2) Melanosit büyüme faktörü eksikliği: Tutulmamış perilezyonel derideki melanositlerde invitro gelişim defekti tarif edilmiştir. İlginç olarak, bu büyüme defektleri fetal akciğer fibroblastlarından elde edilen büyüme faktörlerinin ilavesi ile

kısmen düzelebilmektedir. Vitiligolu hastaların perilezyonel derisinde, erişkin normal bir insanın derisi ile kıyaslandığında, kit reseptörü üreten melanositlerin sayısında azalma saptanmıştır. Vitiligoda rapor edilen melanosit büyümesindeki eksikliğin, hastalık patogenezinin sorumlu olup olmadığı açıklanmayı beklemektedir (23).

3) Melatonin reseptör aktivasyonu: Bu hipotez, melanin prekürsörlerinin sitotoksitesine dayalı self destrüksiyon teorisinin bir parçasıdır. Melatonin reseptörü ve melatoninin, vitiligoda anahtar rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Melatoninin, melanin oluşturmada melanogenik yolu stimüle ettiği bilinmektedir. Bu da melanogenezis yolunun, toksik ara metabolitlerinin birikmesine yol açmaktadır. Bu hipoteze göre, bu toksik ürünler sekonder bir otoimmün reaksiyonu başlatan spesifik hücrel proteinlerin salınımı ile melanosit ve keratinosit hasarına yol açarlar. Ancak, bu ilginç teorisinin sağlam bir deneysel tabanı yoktur. Melanositler üzerinde melatonin reseptörlerinin varlığı ortaya konulamamıştır ve melatoninin melanogenezisde bir rolü varsa da, henüz bilinmemektedir (1,23).

Sonuç olarak, etyopatogenezinde öne sürülen birçok hipotez olmasına rağmen, hiçbirisi tek başına açıklayıcı değildir.

2.3. Vitiligoda Presipite Edici Faktörler

Vitiligolu hastalar, daha önce de belirtildiği gibi genellikle hastalıklarının başlangıcını spesifik bir yaşam olayına, krize veya hastalığa bağlayabilirler. Bazılarında başlangıç, kesi ve abrazyon gibi fiziksel yaralanmayı takiben gelişebilir. Vitiligonun bu şekilde bir yaralanma bölgesi ile ilgili başlangıcına 'Koebner fenomeni' denir ve en azından hastaların 1/3'ünde karakteristiktir. Çoğu hasta, hastalığın başlangıcını güneşe maruziyet ile ilişkilendirmiştir; predispoze bireylerde bu koebnerizasyona yol açabilir. Vitiligo aynı zamanda, cerrahi operasyon, radyoterapi, şiddetli güneşyanığı, psoriasis ve kontakt dermatit sonrasında, koebner fenomeni nedeni ile oluşabilir. Kontakt dermatit sonrasında repigmentasyon başlayan hastalar da bildirilmiştir (120). Ailesel vitiligo öyküsü ile koebner fenomeni varlığının, vitiligo gelişimi için artmış bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir(121). Koebner fenomeninin, progresif vitiligolu hastalarda daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır. Vitiligonun hem unilateral hemde bilateral formlarında görülebilir (23). Deneysel koebner fenomeni %61 olarak tespit edilmiştir (119).

Mesleki vitiligo, plastik ve kauçuk endüstrisinde çalışan işçilerde fenolik bileşikler, tiyoller, katekol deriveleri, merkaptaminler ve hidrokinonun monobenzileleri gibi maddelerle temas sonucu gelişir. Bu tip vitiligonun ayırımı, erişkin insanlarda gelişmesi, önceden vitiligo hikayesinin olmaması, el parmakları gibi temas bölgelerinde gelişmesi ve sıklıkla guttat maküller şeklinde olması ile yapılıdır. Hastanelerde kullanılan fenolik antiseptik deterjanlar, elektrokardiografi elektrodları ve kondomların kontakt yerlerinde de vitiligo oluşabileceği bildirilmiştir (122). Diş macunundaki sinamic aldehit ile vitiligoya benzer depigmentasyon tarif edilmiştir. Graft-Versus-Host hastalığı tedavisi için kullanılan gansiklovir, bir hastada yaygın vitiligo oluşturmuştur (123). Klorokin, alfa interferon, tokopone, levodopa kullanan ve nikel bağli allerjik kontakt dermatit alanlarında da, vitiligo lezyonları görülmüştür (124). TNF alfa inhibitörü olan infliximab da, vitiligoyu indükleyebilir (125).

2.4. Klinik Bulgular

Vitiligo lezyonları, tipik olarak bir veya birden çok, keskin sınırlı, tebeşir veya süt beyazı renginde, büyüklükleri değişken, amelanotik makül veya yamalardır. Bu lezyonlar yuvarlak, oval veya lineer şekilli olabilir. Lezyonlar, değişen hızlarda sentrifugal olarak genişler. Bu nedenle, lezyon kenarları genellikle konvektir ve normal deriyi invaze eder gibi görünürler. Müköz membranlar da dahil olmak üzere, vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Fakat daha sıklıkla görüldüğü yerler, hiperpigmente bölgeler olan yüz, el dorsumu, meme başları, aksilla, umblikus, sakrum, inguinal ve anogenital bölgelerdir. İlk lezyonlar genellikle elde, önkolda, ayakta ve yüzde gelişir. Yüzde gelişen lezyonlar ise sıklıkla, perioral ve perioküler bölgelerde görülür (11, 23). Ayrıca, kemik çıkıntılar veya el / ayağın dorsal yüzleri gibi travmaya açık bölgelerde sık görülmektedir. Açık tenli bireylerde vitiligo lezyonları çok belirgin değildir, fakat Wood lambası incelemesinde veya güneşlenmekle belirginleşir. Koyu tenli bireylerde ise normal deri ile lezyonlu deri arasındaki kontrast daha çok olduğu için, lezyonlar daha belirgin görünürler. Genellikle asemptomatik olmasına rağmen, bazı hastalar nadiren kaşıntı tarif edebilirler (23). Vitiligolu bölgede bulunan kıllarda da beyazlaşma görülebilir (lökotrişi), hatta bazen normal deri üzerinde de beyaz kıllar görülebilir. Lökotrişi, çeşitli çalışmalarda vitiligo hastalarında %10-60 arasında bildirilmiştir. Epidermal ve foliküler melanositlerin farklı davranışlar sergileyebildikleri düşünüldüğünde, bu değişkenlik normal olarak kabul edilebilir. Lökotrişi gözlenmesi ile

hastalık aktivitesi arasında ise herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır. Skalpte vitiligo tutulumu olduğunda, sıklıkla lokalize beyaz veya gri saç bulunan yamalar şeklinde gözlenir (poliozis), fakat skalpteki tüm saçların veya dağınık şekilde az sayıda folikülün tutulumu şeklinde de gözlenebilir (23). Vitiligoda koebnerizasyon görülmesi de olası bulgulardandır. Giysilerin basınca maruz kalan yerleri dışında kesik, yanık, güneş yanığı, çizik; hatta psoriasis, ekzema, kontakt dermatit iyileşme bölgelerinde de izlenebilmektedir (34).

Vitiligoda klinik olarak tutulumun yaygınlığına ve depigmentasyon alanlarının dağılım şekline göre farklı klinik tipler tanımlanmıştır:

Fokal vitiligo: Bir bölgede genellikle soliter, bazen de birkaç küçük makülün dağınık olarak bulunmasıdır.

Segmental vitiligo: Unilateral olarak bulunan, dermatomal veya dermatomalmiş gibi izlenen bir dağılımda vitiligo maküllerinin bulunmasıdır. Bu tipteki vitiligo, klinik olarak diğerlerine göre farklılık gösterir. Daha erken yaşta ortaya çıkma eğiliminde olup, tiroid hastalığı veya diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülme eğiliminde ise değildir. Nöral peptidlerdeki değişiklik nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Segmental vitiligosu olan olguların, yarısından fazlasında poliozis de bulunur.

Akrofasyal vitiligo: Distal parmaklar ve yüzün tutulduğu tiptir.

Jeneralize vitiligo: ‘Vitiligo vulgaris’ olarak da isimlendirilir. En sık gözlenen tiptir. Depigmente yamalar geniş bir alana yayılmıştır ve genellikle simetrik olarak bulunurlar.

Universal vitiligo: Depigmente yama ve maküller, vücudun tama yakınına tutmaktadır. Sıklıkla multiple endokrinopati sendromu ile birlikte dir.

Mukozal vitiligo: Yalnızca müköz membranların tutulduğu tiptir.

Vitiligonun tipik görünümünün yanı sıra, lezyondaki pigment renklerinin farklılığına göre de çeşitli varyantlar bildirilmiştir:

Trikrom vitiligo: Normal ve depigmente deri rengine ilaveten, ikisinin arasında üçüncü bir renk oluşturan hipopigmente renkte lezyonların olması durumunu tanımlar. Koyu deri tiplerinde daha belirgindir.

Kuadrikrom vitiligo: Normal, depigmente ve hipopigmente renklere ek olarak,

perifoliküler alanlarda repigmentasyon alanlarının dördüncü bir renk olarak bulunmasını tanımlar. Bu da koyu deri tiplerinde daha belirgindir.

Pentakrom vitiligo: Üstte sayılan dört renge ilaveten, dermal melanin inkontinansını yansıtan mavi-gri renkli hiperpigmente alanların gözlendiği hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır.

Punktat vitiligo: ‘Konfeti tip’ olarak da isimlendirilir. Bu hastalarda çok sayıda, küçük, keskin sınırlı maküller vardır.

İnflamatuvar vitiligo: Vitiligo maküllerinin kenarlarında, eritemli alanların var olmasını tanımlar. Güneş maruziyeti sonrası da, beyaz renkli vitiligo makülleri eritemli hal alır fakat inflamatuvar vitiligoda eritem lezyonunun kenarındadır ve hafif eleve olarak lezyona inflamatuvar bir görünüm verir.

2.4.1. Eşlik Eden Diğer Bulgular ve Hastalıklar

Melanositler epidermis dışında göz, iç kulak, meninks gibi diğer vücut bölgelerinde de bulunur. Dolayısıyla vitiligoya deri, saç ve kıl rengindeki değişiklikler dışında, diğer bulgular da eşlik edebilir. Bazı hastalarda oftalmolojik yakınmalar olmasa da, çeşitli oküler bulgular saptanabilir (11). Uveal bölge (iris, siliyer cisim ve koroid) ve retina pigment epiteli, pigment hücreleri içerir ve bu bölgelerde de pigment anomalileri görülebilir. Yaygın vitiligolu hastalarda bile, iris renginde gözle görülür değişiklik olmamasına rağmen, bu pigment bölgelerde depigmente alanlar, oftalmoskopta bakıldığında hastaların %40’ında saptanabilir (126,128).

Ayrıca, vitiligo hastalarında üveit insidansında artış bildirilmiştir ve üveiti olan hastalarda da vitiligo insidansı beklenenden yüksektir (129). Melanositler iç kulaktaki membranöz labirente de bulunur. Vestibüler boşluk, en yoğun olarak bulunduğu bölgedir (34). Vitiligo hastalarında sensöriyel duyma kaybı insidansının, toplumdan yüksek olup olmadığı tartışmalıdır. Fakat vitiligonun aktif melanositleri etkilediği göz önüne alındığında, duysal problemlerin vitiligoya eşlik edebileceği düşünülmektedir. 40 yaşından daha genç hastalarda yapılan bir çalışmada, vitiligo hastalarının %16’sında; 2 ile 8 kHz arasında hipoakuzi tespit edilmiştir, fakat bu durumun, etkilenen bireylerde rahatsızlık oluşturmadığı gözlenmiştir (130).

Vitiligo hastalarının büyük kısmı genel olarak sağlıklı olsalar da, bazı otoimmün endokrinopatiler bu hastalarda topluma göre daha sık gözlenmektedir. En sık ilişkili olduğu endokrinopatiler, hipertiroidizm (Graves hastalığı) ve hipotiroidizmdir (Hashimoto tiroiditi). Bu durumda genellikle vitiligo, tiroid bozukluğundan daha önce ortaya çıkmaktadır. Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, alopesi areata ve diabetes mellitus gibi hastalıklar da vitiligo hastalarında daha sık rastlanmaktadır. Otoimmün poliendokrinopati sendrom 1 veya APECED ('Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis-Ectodermal Dystrophy') gibi poliglandüler disfonksiyonu olan pek çok hastada da vitiligo gözlenir. Bu tanıları alan hastalar, vitiligo açısından da takip edilmelidirler. Vitiligonun eşlik ettiği diğer hastalıklar ise Vogt-Koyanagi-Harada ve Alezzandrini sendromudur (11,23, 131).

2.4.1. Klinik Seyir ve Prognoz

Vitiligo hastalığının başlangıcı sinsidir. Çoğu hasta depigmente lezyonlarını, özellikle güneş gören alanlarda, tekrarlayan güneş maruziyeti olan ilkbahar-yaz aylarında, normal ve hastalıklı deri arasındaki renk farkı belirginleşince farkeder. Lezyonun, erken dönemde yavaşça pigmentini kaybederek, daha keskin sınırlı depigmente bir maküle dönüştüğü ve sonra sentrifugal olarak genişlediği düşünülmektedir. Hastalığın başlangıcı asemptomatiktir ve sıklıkla tek, bazen birden çok makül şeklinde başlamaktadır. Hastalığın seyri ise öngörülemezdir. Yeni lezyonların oluşumu ve mevcut lezyonların genişlemesi ile hastalık yayılır. Doğal seyri normalde yavaşça ilerlemesidir, fakat hastalık yıllarca durağan bir şekilde kalabilir, bazen de hızla yayılabilir. Birkaç hafta, hatta bazen birkaç günde, tüm vücudu kaplayabilir. Kendiliğinden veya güneşle tetiklenen repigmentasyon oluşabilir ancak bu şekilde tam ve kalıcı repigmentasyon nadirdir. Hastalık aktivitesini klinik olarak değerlendirmek için henüz fikir birliği oluşturulamamıştır. Aktif ve stabil vitiligo tanımları, hastalığın seyrini tanımlamak için kullanılan fakat dünya genelinde olarak henüz kabul görmemiş tanımlamalardır. Vitiligo aktivitesini skorlamak için ise çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir, fakat daha çok klinik çalışmalarda hastalık yaygınlığını ve aktivitesini sayısal olarak tanımlayabilmek amaçlı kullanımı dışında, günlük klinik pratikte kullanımı mevcut değildir. Bu skorlama sistemleri ise şu şekildedir;

VIDA: Vitiligo Hastalık Aktivitesi Skoru;

- ❖ +4: son 6 haftadır aktif,
- ❖ +3: son 3 aydır aktif,
- ❖ +2: son 6 aydır aktif,
- ❖ +1: son 1 yıldır aktif,
- ❖ 0: son 1 yıldır stabil,
- ❖ -1: son 1 yıldır stabil ve spontan remisyon var.

VASI: Vitiligo Alan Şiddet İndeksi; Tüm vücut alanları(el birimi- %1)* Rezidüel pigmentasyon derecesi çarpımı ile tüm vücut alanlarından elde edilen skorlar toplanarak hesaplanır. Rezidüel depigmentasyon derecesi ise;

- ❖ %100: tam depigmentasyon,
- ❖ %90: pigment noktaları var,
- ❖ %75: depigmente alan pigmente alandan fazla,
- ❖ %50: depigmente alan pigmente alana eşit,
- ❖ %25: pigmente alan depigmente alandan fazla,
- ❖ %10: sadece depigmentasyon odakları var' şeklinde ayrılmıştır (132).

Yüz, boyun, göğüs, kollar ve bacaklarda lokalize lezyonlar iyi prognoz belirtisi iken, lezyonların yaygın olması, mukozalarda tutulum olması, el ve ayak parmaklarında lezyon varlığı kötü prognoz belirtisidir.

2.5. Histopatoloji

Vitiligodaki temel olay, dermoepidermal bileşkedeki melanositlerin hasarındır. Gümüşboyama ve DOPA reaksiyonu ile vitiligo lezyonlarının total olarak melanositlerden yoksun olduğu gösterilmiştir. Tam depigmentasyondan ziyade, hipopigmente lezyonların periferinde hala DOPA (+) melanosit ve bazal tabakada bir miktar melanin granülü bulunur. Vitiligo yamalarının dışsınında melanositler sıklıkla göze çarpar ve melanin granülleri ile dolu uzun dendritik yapılar gösterir (4). Trikrom vitiligoda melanositlerin sayısı, perilezyonel normal deri ile karşılaştırıldığında, açık

kahverengi deride azalmıştır ve açık kahverengi deri ile karşılaştırıldığında vitiligolu deride azalmıştır. Bu durum vitiligo lezyonlarının merkezden periferik ilerleyen progresyonunu desteklemektedir.

Lezyon sınırında dendrit sayısı ile beraber melanositlerin boyutu artmış olabilir (133) ve bu alanda ara sıra lenfositler bulunabilir (134); bu hücreler klinik olarak inflamatuvar bir sınır varsa, daima burada bulunurlar. İnflamatuvar vitiligoda, dermisteki lenfositler daha yukarı seviyededir (1). Daha koyu deri tiplerinde, dermal makrofajlar içinde melanin bulunabilir (135). Bu durum, her zaman superfisyal ödemle beraberdir, superfisyal perivasküler ve bazen likenoid mononükleer hücre infiltrasyonu vardır (4,136). Üst dermiste saptanabilen yoğun lenfosit infiltrasyonu ise nadir bir bulgudur (137).

Üst dermis ve bazal tabakada, kolloid cisimciklere benzer fibriller bulunabilir. Vitiligolu alanın sınırındaki normal deride, hafif derecede mononükleer hücre infiltrasyonu ile beraber bazal membran zonunda keratinositlerde ve melanositlerde intraselüler ödem, vakuoler dejenerasyon ve dejenerasyon olan keratinositlerden açığa çıkan ekstrasellüler granüler materyal bazen mevcuttur (138).

Seri kesitlerde tutulan kısmın köşesinde bir melanosite yakın pozisyonda bir lenfosit bulunacaktır. Sınırlar ve ter bezlerinde de dejeneratif değişiklikler rapor edilmiştir (139). Bir çalışmada, lezyonel deride merkel hücrelerinin bulunmadığı rapor edilmiştir (140). Vitiligo maküllerinde, histokimyasal teknikler (ATP'az) veya monoklonal antikolar (antiHLA-DR, OKT-6) ile gösterilen langerhans hücre dansitesi artmış, normal yada azalmış olarak rapor edilebilir (1, 23). Vitiligolu deride langerhans hücrelerinde fonksiyonel bozukluk da saptanmıştır (1, 23). Trikrom vitiligoda, değişik alanlarda epidermal langerhans hücre dansitesindeki farklılıklar, hastalığın patogenezinde, langerhans hücrelerinin de rol aldığını düşündürmektedir. Tüm bu gözlemler, vitiligoda keratinosit-langerhans hücresi ve melanin ünitesinin tamamının etkilendiğini düşündürmektedir (23).

Epidermiste pigment ve melanosit kaybı, Masson-Fontana boyası ve immünohistokimya ile belirlenebilir (141).

Elektron mikroskopik çalışmalarda da, uzun süredir var olan lezyonlarda melanositler saptanamamıştır (142). Ayrıca melanositlere karşı yönelmiş bir 17 monoklonal antikor

paneli kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışmalar da, stabil vitiligo lezyonlarında melanositlerin komplet yokluğunu doğrular (143). Bunun ötesinde, C-kit reseptörü (melanosit diferansiyasyonunda erken oluşan bir protein) vitiligolu deride saptanamaz; bu da melanosit prekürsörlerinin artık bulunmadığını düşündürmektedir (23). Genişleyen lezyonların hipopigmente bölgesinde, çoğu melanositler dejenerasyon belirtileri gösterir. Bazı çalışmalar, keratinositler ve melanositlere karşı periferik hasarı ortaya koymuştur. Bu da öne sürmektedir ki; sitotoksik bir ajan, muhtemelen bir otoantikor, bu hücrelere yönelmiştir (138). Elektron mikroskopta, vitiliginöz yamalar üzerindeki kıl foliküllerinin dış kök kılıfında, DOPA (-) inaktif melanositler saptanmıştır. Vitiligo tedavisi, dış kök kılıfı hücrelerinin orta ve alt kısmındaki bu inaktif melanositlerin bölünmesini, proliferasyonunu ve derinin dermoepidermal bölgeye göçünü stimüle eder (1,4).

Bazal lamina ile yakın temasta olan çok sayıda sinir sonlanmaları görülebilir (144). Schwann hücrelerinin bazal membranında artmış bir kalınlaşma ve hem aksonal dejenerasyon hem de sinir rejenerasyonuna ait belirtiler olabilir (145).

2.6. Tanı/ Ayırıcı Tanı

Lökoderma ve hipopigmentasyon, derinin renginin açılması ile karakterize bozuklukları isimlendirmede kullanılır. Konjenital veya kazanılmış, sınırlı veya jeneralize, parsiyel veya komplet hipomelanozis (azalmış melanin pigmentasyonu) ile beraber olabilir. Hipomelanozis, derideki melaninin yokluğu veya azalmasını ifade eden daha spesifik bir terimdir; amelanozis ise melaninin total yokluğunu belirtir. Bunlar sıklıkla epidermal melanin içeriğinin azalmasının bir sonucudur, ancak derinin kan desteğinin azalmasına sekonder de olabilir (1).

Depigmentasyon terimi, daha önceden var olan pigmentasyonun kaybını tarifler. Öykü ve fizik muayene, genellikle hızlı bir şekilde tanıya götürür ya da en azından ayırıcı tanıları sınırlar. Pigmenter dilüzyon terimi, okulokutanöz albinizmde olduğu gibi derinin jeneralize renk açılması için kullanılır; ancak bu etkilenmiş bireylerin etkilenmemiş yakınları ile karşılaştırılması ile fark edilebilir. Kazanılmış jeneralize bir amelanozis, vitiligo ve kimyasal lökodermanın özelliği olarak, melanositlerin progresif hasarlanması sonucu gelişir.

Sınırlı veya lokalize hipomelanozis, klinik olarak normal derinin arasında, hastalıklı adacıkların bulunmasını gösterir. Bunlar aynı zamanda amelanotik ve progresif (vitiligo, kimyasal lökoderma); amelanotik, konjenital ve stabil (piebaldizm, Waardenburg sendromu); hipomelanotik ve progresif (tinea versikolor, postinflamatuvar); veya hipomelanotik ve stabil (nevüs depigmentozus, tuberoskleroz) olabilir. Sınırlı hipomelanotik maküller, tanıyı kolaylaştıran belli özelliklere sahip olabilirler; bunlar boyut, şekil, renk, düzen ve ilave özellikleri kapsar. Konfeti veya bir-iki milimetrik maküller vitiligo, kimyasal lökoderma ve tuberosklerozda görülebilir (1).

Pitriyazis alba ve postinflamatuvar lökoderma lezyonları daha geniştir ancak sınırları, idiopatik guttat hipomelanozis ve tinea versikolorda gözlenen keskin sınırlara benzemez. Vitiligo ve kimyasal lökodermada, tarak şeklinde veya konveks sınırlar görülür. Mızrak başı şekli, tuberoskleroz lezyonlarının özelliğidir. Vitiligo ve piebaldizm makülleri; nevüs depigmentozus, tuberoskleroz ve postinflamatuvar lökodermada görülen tam beyaz olmayan rengin aksine, süt-tebeşir beyazıdır. Hemen hemen dermatomal, segmental maküllerin dağılımına uyan görünüm; vitiligo (süt beyazı), nevüs depigmentozus (tam beyaz olmayan), tuberoskleroz (genellikle birbirinden ayırılmaküllerle beraber) ve ito'nun hipomelanozu tablolarında görülür.

Nevüs depigmentozus ve tuberoskleroz, genellikle birkaç dağınık lezyon ile karakterize iken; vitiligo, tinea versikolor ve kimyasal lökodermada çok sayıda makül bulunur. Piebaldizmde santral, alnın orta kısmı, bacaklar ve kolun orta kısmı, sefalokaudal yönde, dorsal spinal bölge korunarak tutulurken; vitiligoda tipik olarak ekstansör yüzeyler, periorifisyal alanlar, fleksör kıvrımlı yerler ve sırtın alt kısmı tutulur. Simetrik tutulum; sıklıkla piebaldizm, vitiligo, waardenburg sendromu ve kimyasal lökodermada gözlenir. Belirgin eritematöz sınırları olan izole hipomelanotik maküller, tinea versikolor veya inflamatuvar vitiligoyu düşündürürken, lezyonda anestezi olması veya prapı, telanjiektazi olması, lupus eritematozusunu, lezyonun içinde hiperpigmente maküller olması ise piebaldizm veya repigmente olan vitiligoyu düşündürür. Skuam, pitriyazis alba ve tinea versikolorda görülür. Böylece hipomelanozisin yayılımına ve evrimsel değişimine dikkat edilerek ayırıcı tanıya hızla yaklaşılabılır (1).

Hipo-depigmente lezyonlar, melanosit hücre azlığı / yokluğu (melanositopeni) ve melanin azlığı / yokluğuna göre de sınıflandırılabilir.

Melanositopenik Bozukluklar

- Melanoblastların deriye göçünde bozukluk (piebaldizm, Waardenburg sendromu)
- Melanoblastların melanositlere dönüşümünde ve/veya melanoblastların varlığını sürdürmesinde bozukluk (piebaldizm, Waardenburg sendromu)
- Melanositlerin mitotik bölünmesinde bozukluk (vitiligo?)

Melanopenik Bozukluklar

- Fonksiyonel tirozinaz sentezinde defekt (albinizm)
- Melanozomal matriksin biyosentezinde başarısızlık
- Tirozinaz transport defekti
- Normal melanozom oluşumunda bozukluk (tuberoskleroz, Chediak-Higashi sendromu)
- Melanozomların melanizasyonunda başarısızlık (albinizm, ito'nun hipomelanozu, idiopatik guttat hipomelanozis, tinea versikolor)
- Melanozomların defektif transport veya transferi (Chediak-Higashi sendromu, pitriyazis alba, postinflamatuvar hipomelanozis, Griscelli sendromu)
- Melanozomların degradasyonunda değişiklikler (Chediak-Higashi sendromu, nevüs depigmentozus, pitriyazis alba, postinflamatuvar hipomelanozis, tinea versikolor)
- Stratum korneum kaybı ile ilişkili olarak melanin uzaklaştırılmasında değişikliklerdir (1).

Doğuştan veya edinsel nedenlerle oluşmuş yama şeklindeki beyaz lekelerle, dermatoloji pratiğinde sıkça karşılaşmaktadır. Bu tarz lezyonlara sahip olgular, eşlik edebilecek sistemik hastalıklar yönünden de dikkatle incelenmelidir. Beyaz lekelerle başvuran olgularda, doğru tanıya ulaşmada anamnez, klinik bulgular ve çeşitli laboratuvar incelemelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Çoğu zaman hastalık, tam bir öykü ve fizik muayeneyi takiben klinik olarak tanınabilirse de, tutulan derinin histopatolojik incelemesi, sarkoidoz ve mikozis fungoides gibi inflamasyonla ilişkili hipomelanozisin

ayırıcı tanısını yapabilmek için gerekebilmektedir (23). Ancak histopatolojik inceleme vitiligo makülünü kimyasal lökoderma, Waardenburg sendromu, piebaldizm gibi hastalıklardan ayırt edemez. Biyopsi, lupus eritematozus, lepra ve tinea versikolor gibi tanılar ortaya koyabilir. Biyopside melaninin veya melanositlerin varlığı, vitiligo tanısını ekarte etmek için kullanılamaz çünkü trikrom vitiligoda, vitiligo lezyonlarının kenarında ve vitiligonun repigmente maküllerinde de melanositler görülebilir (1).

Aktif melanositleri incelemek amacı ile biyopsi örneklerinin DOPA ile reaksiyonu yoluyla, epidermal melanosit dansitesi ölçümü yapılabilir veya HMB-45 veya Mel-5 gibi immünohistokimyasal melanosite spesifik boyalar ile melanosit dansitesi ölçülerek aktif veya cansız melanositler incelenebilir (23).

Lökoderması olan herhangi bir hasta hem görünür hem de UVA ışığı (örneğin Wood ışığı) altında tam olarak muayene edilmelidir. Wood ışığı, özellikle çok açık ten renkli deriye sahip hastalarda, güneşe maruz kalmamış alanlardaki maküllerin tesbiti için ve yenidoğanlardaki sınırlı lökodermada son derece yararlıdır. Wood ışığı, aynı zamanda hemoglobin ile ilişkili lökodermalardaki hipomelanotik makülleri ayırt etmek için de yararlıdır. Örneğin nevüs anemikus Wood ışığı ile görünmez hale gelir (1, 23).

Bazı özel lezyonların ayırıcı tanısı, aşağıda ayrı başlıklar altında özetlenmiştir.

2.6.1. Nevüs anemikus

Fonksiyonel damar bozukluğuna bağlı olarak geliştiği düşünülen nevüs anemikus lezyonlarına lam ile baskı uygulandığında, normal deri ile lezyonlu deri arasındaki renk farklılığının ortadan kaybolduğu görülür. Diğer beyaz lekelerde böyle bir özellik bulunmaz (146). Lezyonda friksiyonla eritem oluşturma tekniği, lezyonun sert bir cisimle çizilip eritem oluşup oluşmayacağını gözlenmesidir. Nevüs anemikus lezyonlarına friksiyon uygulandığında eritem oluşmaması, lezyonun diğer hastalıklardan ayırımında önemli bir özelliktir (147, 150).

2.6.2. Tinea versikolor

Özellikle üzeri skuamlı lezyonlarda, lezyondan alınan kazıntı materyalinin KOH ile muamele edilip, mikroskopta mantar elemanlarının varlığı yönünden mutlaka incelenmesi gerekmektedir. Çünkü mantar elemanlarının varlığının görülmesi, tinea

versikolor tanısını koydurur. Wood ışığı ile lezyonda sarımsıveya yeşilimsi sarıbir floresans oluşuyorsa, bu da tinea versikoloru destekleyen bir bulgudur.

Wood ışığı, yama şeklindeki beyazlıklarda amelanotik ve hipomelanotik, diğer bir deyişle depigmente ve hipopigmente lezyonların ayırımında kullanılabileceği gibi; yukarıda da bahsedildiği gibi tinea versikolor ve nevüs anemikus tanısında da değerli bir yöntemdir. Normal deri ile lezyonlu deri arasındaki kontrast, wood ışığıyla artıyorsa, lezyon amelanotiktir. Yani vitiligo, kimyasal lökoderma, piebaldizm ya da waardenburg sendromu gibi tablolardan biridir. Kontrast artışıolmuyorsa, lezyon hipomelanotiktir.

2.6.3. Nevüs Depigmentozus

Çoğunlukla gövde ve ekstremitelerin proksimalinde, tek taraflıve dermatomal yerleşimli, düzensiz kenarlı beyazlıkla karakterizedir. Doğuştan olan ve nadir görülen bu tabloda, lezyon sayısısıklıkla tektir ve stabilden progresif şekle kadar değişebilen, hipomelanotik lezyonlardır. Özellikle segmental vitiligo ile ayırıcı tanıya girer. Hastalar genellikle diğer yönlerden sağlıklıdır. Çok nadiren epilepsi ve lezyonla aynıtarafda ekstremitte hipertrofisi görülebilir (1, 146).

2.6.4. Ito'nun Hipomelanozu

İnkontinensiye pigmenti akromiyans 'olarak da adlandırılan Ito'nun hipomelanozu, hipopigmente maküller, nörolojik ve kas-iskelet sistemi anormallikleriyle seyredabilen nörokutanöz bir hastalıktır. Bu tablonun inkontinensiye pigmenti akromiyans olarak adlandırılması, hipopigmente lezyonlarının, inkontinensiya pigmenti'deki pigment paterninin negatif imajı görünümünde olmasından dolayıdır. Ito'nun hipomelanozundaki hipopigmente maküller; gövde ve ekstremitelerde bilateral veya asimetrik yerleşimli, değişik büyüklük ve şekillerde gözlenmektedir. Bu lezyonlar, deri çizgilerine paralel olarak halkalar şeklinde dizilmişlerdir. Mental retardasyon, epilepsi, strabismus, hipertelorizm, konuşmada gecikme, kulaklarda malformasyon, kol-bacak uzunluklarında orantısızlık, eozinofili ve terleme, tabloya eşlik edebilen diğer bulgulardır. Ayırıcıtanısında, inkontinensiya pigmenti düşünülebilir. Ancak inkontinensiya pigmentide gözlenebilen hipopigmentasyon, hastalığın geç dönemlerinde yani veziküler ve verrüköz değişikliklerden sonra ortaya çıkmaktadır (146,149).

2.6.5. Tuberoskleroz

Otozomal dominant olarak kalıtılan bu tablo, çeşitli deri lezyonları, epilepsi ve mental retardasyonla karakterize nörokutanöz bir sendromdur (147, 150)Tuberosklerozun deri bulguları içerisinde, hipopigmente maküller önemli bir yere sahiptir. Çünkü hipopigmente maküller çoğunlukla doğuştan beri bulunmakta ve hastalığın ilk bulgusunu oluşturmaktadır. Hipopigmente lezyonlar; konfeti, yaprak şeklinde (dışbudak ağacı yaprağı görünümü, ashy leaf makülleri), poligonal, dermatomal veya yuvarlak (mercimek büyüklüğünde) olabilir. Ancak yaprak şeklinde olan ‘ascy leaf makülleri’, tuberoskleroz için daha spesifiktir. Sendromun diğer deri bulguları; adenoma sebaceum, shagreen plakları, fibromlar (periungual, subungual, oral), diffüz bronzlaşma ve cafe au lait makülleridir. Epilepsi ve mental retardasyon başta olmak üzere; fakomalar, optik atrofi, beyinde tümör ve kalsifikasyonlar, renal fibroadenomalar, rabdomyomalar, kistik kemik defektleri ve çeşitli iç organ hamartomları, tabloya eşlik edebilen diğer sistem bulgularıdır. İzole beyaz lekeleri olan infantların, olası tuberoskleroz açısından takipleri önerilmektedir (146).

2.6.6. Piebaldizm ve Woolf sendromu

Piebaldizm, otozomal dominant geçişli, vitiligo benzeri depigmente maküller ve beyaz perçemle seyreden nadir görülen konjenital bir hastalıktır. Piebaldizmdeki vitiligo benzeri maküller, genellikle normal veya hiperpigmente adacıklar içerirler. Bu görünüm ‘piebaldik patern’ olarak adlandırılır. Bu lezyonlar baş, gövde, kol ve bacaklarda; orta hatta yerleşim gösterirler. El ve ayak sırtlarında görülmezler. Piebaldizmdeki hiperpigmente maküller, beyazlıkların içinde bulunabildikleri gibi, normal deride de gözlenebilirler. Deri lezyonlarına nadir olarak, heterokromi ve sağırılık eşlik edebilir. Bu nedenle, piebaldizimli olgularda işitme testleri mutlaka yapılmalıdır. Piebaldizmin ayırıcı tanısında ilk düşünülmesi gereken hastalık, vitiligodur. Vitiligonun genellikle daha ileri yaşlarda başlaması, akral ve perioral tutulumun ön planda olmasıve hiperpigmente lezyonların olmaması, birbirinden ayırt edici özellikleridir. Woolf sendromu ise piebaldizmin deri lezyonlarına sadece sağırılığın eşlik ettiği otozomal resesif geçişli bir tablodur. Piebaldizmin bir varyantı olarak kabul edilmektedir (146).

2.6.7. Waardenburg sendromu

Amelanotik maküller ve beyaz perçem gibi deri lezyonlarına, hipertelorizm, heterokromi, burun kökünde genişleme gibi diğer sistem bulgularının eşlik ettiği, otozomal dominant geçişli nadir görülen bir sendromdur. Bu sendromdaki depigmente maküller, piebaldizmdeki orta hat yerleşiminin aksine; sıklıkla yüz, boyun, gövde ve el sırtlarında görülür. Sağırılık, santral sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi anormallikleri tabloya eşlik edebilen diğer bulgulardır. Ayırıcı tanısında; özellikle piebaldizm ve Woolf sendromu düşünülmelidir. Ama Waardenburg sendromunda hiperpigmente maküllerin bulunmaması ve eşlik edebilen diğer bulgular ayırt edicidir (146).

Ayırıcıtanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar:

- ❖ *Kimyasal lökoderma*: Belirli fenolik germisitelere maruz kalma hikayesi ve konfeti maküllerin varlığı.
- ❖ *Lepra*: Melanositlerde basil invazyonu ile atrofi, DOPA'nın basillerce kullanılması sonucu postinflamatuar lökoderma, endemik bölge, anestezi maküller, hafif grimsi beyaz renk (1, 146)
- ❖ *Lupus eritematosus*: Atipik dağılım, inflamasyon varlığı, atrofi, histopatolojik ve immünfloresan bulgular ile ayırt edilebilir (1).
- ❖ *Melanoma ilişkili lökoderma*: Farklı dağılım gösterebilir ve kendiliğinden gerileyebilir, lezyonda melanositler bulunabilir.
- ❖ *Pitriazis alba*: Belirsiz sınırı, ince skuamıve grimsi beyaz rengi ile ayrılabilir.
- ❖ *Postinflamatuar hipomelanozis*: Psoriasis, ekzema gibi hastalık hikayesi olanlarda, lezyon bölgelerinde, post-lezyonel hafif grimsi beyaz renkte ve sınırları belirsiz lezyonlar olur ve melanozom transferinde blok sonucu gelişir (1, 146).
- ❖ *Mikozis fungoides*: Düzensiz kenarlı olup, koyu beyazdan süt beyazına değişen renktedir ve ancak biyopsi ile tanı konur. Melanosit ve melanozomlarda dejeneratif değişiklikler sonucu oluşur (1, 146).
- ❖ *İdiyopatik guttat hipomelanozis*: Oval ve hafifçe deprese olan porselen beyazı maküllerdir. Melanosit sayısında azalma ve dendritlerinde kısalık vardır (1, 146).

2.7.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, vitiligo hastalarında ilk seçenek veya adjuvan olarak kullanılabilen tedavi seçenekleridir. Topikal, intralezyonel ya da sistemik olarak kullanılabilirler. Kortikosteroidlerin etkinlikleri, immün cevabı değiştirme yoluyla (23). Özellikle aktif lezyonlarda, kortikosteroidler inflamatuvar süreci baskılayarak etki göstermektedir. Ancak kortikosteroidlerin vitiligoda melanosit bölünmesi ve göçü üzerine, direkt etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Kortikosteroidlerle hem perifoliküler hem de perimarjinal repigmentasyon gözlenebilmekte, en iyi sonuçlar ise güneş gören bölgeler olan yüz, boyun gibi alanlarda elde edilebilmektedir (86).

Intralezyonel Kortikosteroidler

Mandel ve arkadaşları, 5 vitiligo olgusuna, 5 mg/ml triamsinolon asetonidi 1 cm² 'ye, 0,2 cm³ dozda, 2-3 hafta periyotlarla lezyonlara intralezyonel kortikosteroid uygulamış; 4 hafta sonunda repigmentasyon oluşmadığını gözlemlemiş, aynı zamanda iki hastada hafif dermal atrofi ve telenjektazi olduğunu görmüşlerdir (152). Sonuçta, kutanöz atrofi ve enjeksiyona bağlı ağrı nedeniyle, vitiligoda intralezyonel steroid uygulamasından kaçınılmasını önerilmişlerdir(23).

Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidlerin melanosit sayısını artırdığı, melanositlerin depigmente alanlara, pigmente alanlardan ve lezyona ait pigmente kılların dış kök kılıfından geldiği bilinmekte olup (153), VYA'nın %10'undan azının tutulduğu vitiligo hastalarında, ilk basamak tedavi olarak topikal kortikosteroidler önerilmektedir (154). Özellikle küçük ve lokalize alanlarda topikal kortikosteroidler oldukça yararlıdır. Vitiligoda hafif, orta ve yüksek potense topikal kortikosteroid preparatları kullanılabilir (23). Yapılan analizler, vitiligoda sınıf 3 ve 4 potense sahip topikal kortikosteroidlerin, plaseboya üstün olduğunu göstermektedir. Lokalize vitiligo hastalarına ait lezyonlarda, ilk seçenek önerilmesi gereken tedavinin sınıf 3 potense sahip topikal kortikosteroidler olabileceği, sınıf 4 potense sahip topikal kortikosteroidlerin ve intralezyonel kortikosteroidlerin atrofi riski nedeniyle önerilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (155). Vitiligoda topikal kortikosteroidlerle hastaların tedavisi, 1-2 ayda bir izlem şeklinde sürdürülmeli; hastalar telenjektazi, steroid atrofisi, akne, cushingoid değişiklikler gibi yan etkiler açısından

yakın takip edilmeli, 3 ay sonunda cevap alınamadıysa, tedavinin kesilmesi önerilmektedir (29, 154,156). Topikal kortikosteroid kullanımına bağlı bildirilen en sık yan etki, dermal atrofi olup; bunun dışında akneiform lezyonlar, hipertrikoz, telenjektazi de uygulama alanında ortaya çıkabilmektedir (29). Topikal kortikosteroidler, vitiligo hastalarının tedavisinde topikal tretinoin (157), topikal kalsipotriyol (158), UVA fototerapisi (159) ile kombine edilerek de kullanılabilir.

Sistemik Kortikosteroidler

Vitiligo hastalarının tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin etkinliğini gösteren pek çok yayın bulunmaktadır (160, 161). Ancak sistemik steroid kullanımının potansiyel yan etkileri ve riskleri de, her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Sistemik steroidler hızlı yayılan vitiligo lezyonlarının progresyonunu durdurmak ve repigmentasyonu indüklemek için kullanılmaktadır (160, 161). Çocuk hastalarda da sistemik steroid tedavisi vitiligoda kullanılabilir. 400 Bir çalışmada, progresif vitiligosu olan çocuk hastalara, haftada iki ardaşık gün boyunca, 6 ay süreyle oral metilprednizolon tedavisi ve günde bir kez topikal flutikazon merhem kombinasyonu uygulanmış, %90'dan fazla çocuk hastada tam remisyon olduğu görülmüştür (162). Sistemik steroid tedavisi, topikal steroidlerle (162), topikal takrolimusla (163) kombine edilerek de kullanılabilir.

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimus ve pimekrolimus gibi makrolid türevi ilaçlar, topikal immünmodülatörler olarak bilinir. Kalsinörin inhibitörlerinin kortikosteroidlere bağlı ortaya çıkan yan etkilere sahip olmamaları ve immünmodülatör etkili olmaları gibi kortikosteroidlere göre avantajları mevcuttur. Kalsinörin, lenfositlerde ve dendritik hücrelerde yer alan bir intrasellüler proteindir, aktive olduğunda IL-2, TNF- α gibi çeşitli sitokinler için transkripsiyon faktörü gibi davranmaktadır (164). Kalsinörin inhibitörleri varlığında ise çok sayıda sitokine ait gen transkripsiyonu (IL-2, IL-3, IL-5, GM-CSF, TNF- α , IFN- γ) bloke olmaktadır. Böylece T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu için gerekli olan sitokinlerin salınımı engellenmektedir (165). Bunun dışında, topikal immünmodülatörler mast, bazofil, keratinosit fonksiyonlarını da etkilemektedir (166). Sonuç olarak, vitiligo patogeneğinde T hücre aktivasyonu ve buna bağlı melanosit

destrüksiyonu olduğunun bilinmesi ve topikal immünmodulatörlerle T hücre aktivasyonunun ve böylelikle melanosit hasarının ve çeşitli sitokin üretiminin engellenmesi, topikal immünmodulatörlerin vitiligo hastalarının tedavisindeki ana etki mekanizmalarını açıklamaktadır (167). Topikal immünmodulatörlere bağlı sistemik immünsüpresyon olmasa da, bu ajanlara bağlı uzun dönem riskler halen bilinmemektedir (168). Diğer vitiligo tedavilerinde olduğu gibi topikal immünmodulatörler, özellikle yüz ve boyun bölgesine ait vitiligo lezyonlarında etkili olmakta (164, 169), ekstremiteler yerleşimli lezyonların tedavisinde ise topikal immünmodulatörlerin oklüzyon ile uygulanmaları faydalı olabilmektedir (164).

Lepe ve arkadaşlarının çalışmasında da, vitiligolu çocuk hastalarda topikal takrolimus ve klobetazol propiyonat karşılaştırılmış ve her iki ilacın pigmentasyon sağlamada eşit olduğu görülmüştür. Ayrıca takrolimusun kollajen sentezini etkilemediği ve bu sayede atrofiye yol açmadığı için çocuk hastalarda ve göz kapakları gibi derinin daha ince olduğu alanlarda güvenle kullanılabilceği bildirilmiştir (170). Topikal immünmodulatörlere bağlı eritem, kaşıntı, yanma ve irritasyon gibi yan etkiler bildirilse de, en sık yan etki uygulama alanındaki yanma hissidir (169). Topikal immünmodulatörler UV fototerapileriyle (171), excimer lazerlerle (172) kombine edilerek de, vitiligo hastalarının tedavisinde kullanılabilirler.

Vitamin D3 Analogları

Vitiligo lezyonlarında, kalsiyum homeostazındaki bozulmanın nedensel bir faktör olabileceği düşünüldüğünden, tedavide topikal kalsipotriol denenmiştir. Son zamanlarda, melanositlerde 1,25 dihidroksi vitamin D3 reseptörlerinin varlığı da gösterilmiştir (29). 1,25 dihidroksi vitamin D3'ün, melanin sentezini regüle ettiği düşünülmektedir (173). Vitamin D ligandları T hücresine ait TNF-alfa, IFN-gamma gibi proinflamatuvar sitokin sentezini baskılamakta, ayrıca endotelin reseptörü ve c-KIT reseptörü gibi spesifik ligand reseptörleri ile aktive olan yolda melanogenezi indüklemekte, melanosit matürasyonunu ve diferansiyasyonunu etkilemektedir (174). Bu etkilerinden dolayı, vitamin D analoglarının vitiligo hastalığının tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür. Vitamin D analogları, monoterapi veya kombinasyon tedavisi şeklinde denenmiştir. Kumaran ve arkadaşlarının çalışmasına göre, kalsipotriol ve betametazon dipropiyonat, vitiligo hastalarının tedavisinde tek başına

kullanımlarında benzer düzeyde etkilere sahipken; kombine kullanımlarında tedavi etkinliği açısından daha başarılı bulunmuştur. Kombine kullanımda hızlı, erken pigmentasyon gözlenmiş, yan etkiler de azalmıştır (158). Topikal kalsipotriol, psöralen UVA veya dar band UVB ile de kombine edilerek de kullanılabilir (29). Türkiye’den yapılan üç ayrı çalışmada; çalışmaların ikisinde dar band UVB tedavisini topikal kalsipotriol ile kombine etmek vitiligo hastalarında tedavi etkinliğini artırmadığı gözlenmişken (175, 176), üçüncü çalışmada, bu iki çalışmanın aksine, dar band UVB tedavisine topikal kalsipotriol eklenmesinin vitiligo hastalarında tedavinin etkinliğini artırdığı gözlenmiştir (177).

PUVASol Tedavisi

PUVASol tedavisi, güneş ışığının yoğun olduğu ülkelerde ve yapay UVA yönteminin kullanılacağı durumda tedaviyi kolaylaştırmak için uygulanmaktadır (154). Psöralenler burada sistemik veya topikal olarak uygulanabilmektedir. Kullanılan psöralen preparatları, PUVA’da kullanılan preparatlardır (178). Ancak fototoksik reaksiyondan kaçınmak için 5-MOP (5-metoksipsöralen) ve temin edilebilirse TMP (Trimetoksipsöralen) gibi daha az fototoksik ajanlar tercih edilmektedir (23). 0,3- 0,6 mg/kg TMP veya 1,2 mg/kg 5-MOP, güneşe maruziyetten 2– 4 saat önce kullanılmaktadır (34, 154). Güneşten etkilenmenin en uygun zamanı saat 10 ile 15 arası olmaktadır (154). Başlangıç tedavi süresi 10-15 dakika olup, sonrasında her seans tedavi süresinde yapılan 5 dakika artışlarla uygulamaya devam edilmektedir (178). 500 vitiligo hastası ile yapılan bir çalışmada, hastalar lokalize ve jeneralize vitiligo olarak gruplandırılmıştır. Lokalize vitiligo hastalarında, topikal steroid ve güneş maruziyeti alan grup ile PUVASol tedavisi alan grupta, topikal PUVA tedavisine göre daha çok repigmentasyon izlenmiş, jeneralize vitiligo hastalarında ise oral steroid tedavisi, PUVASol, PUVA tedavileri alan hastalar bir yıllık izlem sonunda, tedavi etkinliği açısından benzer bulunmuştur. Ancak fototoksik reaksiyonlar en fazla PUVASol alan hastalarda bildirilmiştir (179). Bir başka çalışmada da, vitiligoda oral PUVASol tedavisi ile topikal kalsipotriol kombinasyonu, tek başına kalsipotriol uygulanmasına göre üstün bulunmuş, tedavi süresinin kombine tedavide daha kısa olduğu belirtilmiştir (180). PUVASol ile tedavi süresince ve sonrasında hastaların gün boyunca koruyucu gözlükler giymesi, güneşten korunmaya dikkat etmesi gerekmektedir (34).

Khellin ve UVA (KUVA)

Khellin, 8-MOP'a (8-metoksipsöralen) yapısal, fotokimyasal ve fototerapötik özellikleri benzer bir furanokromon olup, bir dönem vazodilatör özelliğinden yararlanılarak koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılmıştır (178). Khellin, oral ve topikal olarak UVA ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Khellin, UVA ile birlikte fototoksisteye neden olmamakta ve psöralene benzer biçimde pigmentasyonu uyarmaktadır. Khellinin mutajenik ve karsinojenik etkileri daha az olup, genellikle hastalar tarafından daha iyi tolere edilmekte, ancak oral khellin kullanımına bağlı bulantı ve baş dönmesi gözlenebilmektedir (29). Valkova ve arkadaşları, vitiligo hastalığında lokal KUVA tedavisinin yeterli süre uygulandığında, sistemik PUVA ile elde edilen kadar repigmentasyon sağlayabildiğini bildirmişlerdir (181). Hofer ve arkadaşları, oral khellin ve UVA tedavisinin etkinliğini ve uzun-kısa dönem güvenilirliğini değerlendirmiş; vitiligo hastalarının tedavisinde oldukça etkili ve güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada, hastalarda KUVA tedavisine bağlı kısa dönemde oluşan en sık yan etkinin bulantı olduğu, uzun dönemde hiçbir hastada fototoksik reaksiyon veya çillenme gelişmediği, tedaviden sonra ortalama 40 ay (4-110 ay) izlemin sonucunda 28 hastanın 23'ünde herhangi bir deri değişikliği veya aktinik hasar olmadığı bildirilmiştir (182).

Fenilalanin ve UVA (PAUVA)

Fenilalanin, esansiyel bir aminoasit olup, günlük diyetle alınan proteinlerin bir parçasıdır (154). Fenilalanin, melanositlerde melanogenezde kritik bir aminoasittir (164). Melanin L-tirozin'den köken alır ve L-tirozin de L-fenilalanin'den yapılmakta olup, vitiligo hastalığında bu döngünün bozulmuş olduğu düşünülmektedir (183). Vitiligolu hastalarda melanositlere kalsiyum bağımlı fenilalanin alımının azaldığı gösterilmiştir, fenilalanin alımının kalsiyuma bağlı olduğu, bozulmuş kalsiyum alımının da vitiligolu hastalarda azalmış fenilalanin alımına yol açtığı düşünülmektedir (184).

Fenilalanin, topikal veya oral olarak uygulanabilmektedir (164). Fenilalanin oral alım sonrasında kanda pik konsantrasyona, 30-45 dakika sonra ulaşmaktadır (185). Fenilalanin oral formda 50-100 mg/kg dozunda kullanılır ve bu şekilde alımı sonrasında, 30 dakika gün ışığına maruz kalma, pigmentasyona sebep olmaktadır (185, 186). Topikal fenilalanin kullanımında ise hastaya %10'luk fenilalanin jel sürülüp, 15

dakika sonra sonrasında hasta gün ışığına maruz bırakılmaktadır (29). Fenilalanin, UV tedavisi ile kombine edildiğinde; fenilalaninin kendisinin veya metabolitlerinin, vitiligo hastalığında pigmentasyonu uyardığı düşünülmektedir (185). 171 vitiligo hastasının oral veya topikal fenilalanin ve UVA ile tedavi edildiği bir çalışmada, 62 vitiligo hastasına 50 mg/gün fenilalanin, 109 vitiligo hastasına 100 mg/gün fenilalanin ile ve tüm vitiligo hastalarına %10'luk fenilalanin jel uygulaması yapılmış, hastalar 6 ayda bir kontrol edilmiş, bu süre sonunda düzelme oranı %83, tam iyileşme olan hasta oranı ise %56,7 olup, en belirgin iyileşmenin yüz bölgesine ait lezyonlarda elde edildiği gözlenmiştir (186).

Levamisol

Levamisol, immünmodülatör özelliği bulunan antiparaziter bir ilaçtır. İmmünmodülatör etkisinden dolayı birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde denenmiştir. Pasricha ve Khera, 64 vitiligo hastasının tedavisinde levamisol kullanmış, başlangıçta progresif hastalığı olan 36 hastanın 34'ünde, 2–4 ay içinde yeni lezyon gelişiminin durduğunu bildirmişlerdir (187) Ancak daha sonra 2004 yılında yapılan başka bir çalışmaya göre, levamisolün vitiligo hastalığının progresyonunu önlemede ve durdurmada etkili olmadığı bildirilmiştir (188). Levamisol ile tek başına pigmentasyon elde edilemeyen vitiligo hastalarında levamisol, PUVA, PUVA-sol, topikal kortikosteroidler ile kombine edilerek kullanılabilir (187). Vitiligo hastalarında çeşitli tedavilerin kombine edilerek kullanıldığı başka bir çalışmada ise, en başarılı yanıtın sistemik steroid ve levamisol kombinasyonu ile elde edildiği gösterilmiştir (189). Levamisol tedavisinin etkinliği ile ilgili çalışmalar birbiriyle çelişkilidir. Bu nedenle levamisol, dramatik yanıtlar oluşturamadığı için hızlı yayılan vitiligo hastalığının tedavisinde kullanılmamalıdır. Yavaş yayılan veya stabil olan vitiligo hastalarının tedavisinde kullanımı önerilebilir.

Psödokatalaz Tedavisi

Yapılan çalışmalarda, süperoksiti suya indirgeyen katalaz seviyelerinin vitiligolu hastaların, hem etkilenen hem de etkilenmeyen derisinde azalmış olarak bulunmuştur. Düşük katalaz seviyesi vitiligolu hastalarda, epidermal H₂O₂ düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır (190). H₂O₂ birikimi ise katalaz enziminin porfirin aktif bölgesinde oksidatif ayrılmaya yol açmakta ve vitiligo hastalarında bu enzim seviyesini daha da

düşürmektedir (23). Bulgular, vitiligo hastalarında antioksidan sisteme ait bozukluk olduğunu ve serbest radikal aracılı melanosit hasarının meydana geldiğini desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda, psödokatalaz uygulaması ile epidermal H₂O₂'nin ortadan kaldırıldığı gösterilmiş (191), böylelikle H₂O₂ aracılı stresi azaltmada, psödokatalaz uygulamasının faydalı olabileceği düşüncesiyle, vitiligo hastalarının tedavisinde bu yöntemin denenmesi akla gelmiştir.

Vitiligoda, psödokatalaz kremin solar radyasyon ile kombine kullanımını değerlendiren bir çalışmada, oksidatif stresin azalmasına bağlı repigmentasyonun ortaya çıktığı gösterilmiştir (192). Ancak Patel ve arkadaşlarının çalışmasına göre ise, topikal psödokatalaz krem ve suberitematojenik dar band UVB fototerapisi kombinasyonunun etkili olmadığı bildirilmiştir (193). Benzer şekilde Bakis-Petsoglou ve arkadaşlarının çalışmasına göre, dar band UVB fototerapisine psödokatalaz krem eklenmesinin vitiligo hastalarında tedaviye ek bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir (194).

Nutrisyonel Tedavi

Vitiligo hastalarının tedavisine destek olarak beslenmenin rolü, eski zamanlardan beri vurgulanmaktadır. Bu durum, daha çok gelişmekte olan ülkelerdeki malnütre çocuklarda vitiligo gelişmesi ile farkedilmiştir (29). Oksidatif stresin vitiligo patogenezinde yer alan önemli bir mekanizma olması nedeniyle, çeşitli antioksidan ürünler vitiligo tedavisinde denenmiştir (164). Bu amaçla kullanılan antioksidan bileşikler, vitamin C (195), vitamin E (196), 'Cucumis melo katalaz/süperoksit dismutaz' (Vitix) (197), 'Polipodium Leucotomos' ekstresi (198) ve ginkgo bilobadır (199). Dar band UVB fototerapisi ile antioksidan tedavi (α -lipoik asit, vitamin C, vitamin E, poliansatüre yağ asidi) kombinasyonun, intrasellüler redoks durumunu düzelterek dar band UVB'nin etkinliğini artırdığı, böylece vitiligo hastalığında pigmentasyonun daha erken olduğu ve kümülatif UVB dozunun azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmada, farklı antioksidan kombinasyonunun sinerjistik etki sağlayabileceğinden de bahsedilmiştir (200). Vitiligo hastalığının tedavisinde kullanılan nutrisyonel elementlere ait çalışmaların toplandığı bir derlemede, sadece L-fenilalaninin fototerapi ile kombine kullanımında ve oral ginkgo bilobanın monoterapi olarak kullanıldığı bir çalışmada başarı elde edildiği bildirilmiş, ancak vitiligoda bu konuda daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği de belirtilmiştir (201).

Bakırın Rolü

Bakırın tirozinaz enziminin esansiyel bir ögesi olarak melanogeneze rol aldığı bilinmektedir (154). Vitiligoda rolü tartışmalı olmakla beraber, Behl tarafından yapılan çalışmada vitiligo hastalarının %60'ında serum bakır düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (202). El-Mofty ve arkadaşları ammoidin (8-MOP) uygulamasını takiben hastalarda karaciğerden bakır mobilizasyonu olduğunu ve bunun da serum bakır seviyesini yükselttiğini gözlemlemiştir. Bu çalışmada aynı zamanda bakır metabolizmasında inhibitör olarak bilinen glutatyonun serum düzeyinde de düşüş saptanmıştır (203).

Vitamin B12 ve Folik Asidin Rolü

Vitiligonun, otoimmün hastalıklardan biri olan pernisiyöz anemi ile birlikte görülebilmesi, vitiligo patogenezinde vitamin B12 ve folik asidin rolü olabileceğinin düşündürmüştür (204). Vitamin B12, folat bağımlı pürin ve pirimidin sentezinde görev alan bir koenzim olup, folatın tetrahidrofolata dönüşmesini sağlamaktadır. Folat ise pteridin içermekte olup pteridin; fenilalanin hidroksilaz enziminin kofaktörü olarak görev almakta ve folat eksikliğinde melanin sentezi bozulmaktadır (205). Juhlin ve Olsson, 100 vitiligo hastasında güneşe maruziyetle beraber folik asit ve vitamin B12 verilmesinin, hastaların yarısından fazlasında repigmentasyon sağladığını gözlemlemiştir (206). Montes ve arkadaşları da, vitiligolu hastalarda azalmış folik asit asidi düzeyi olduğunu bulmuş ve folik asit, vitamin B12 verilmesini takiben lezyonlarda fark edilebilir bir düzelme saptamıştır (207). Başka bir çalışmada da, vitiligo hastalarına geniş band UVB fototerapisi ve günde 2 kez 500 mg vitamin C, günde bir kez 1000 µg vitamin B12 ve 5 mg folik asit tedavisi ile kombine edilmiş, kombinasyon tedavisinin vitiligo hastalarında başarılı olduğu, ancak vitaminlerin pigmentasyondaki rolünün bilinmediği, hastalarda vitamin seviyesinin mi düşük olduğunun, yoksa yüksek doz vitamin suplementasyonunun pigmentasyonu indüklediğinin bilinmediğinden bahsedilmiştir (208). Kore'den yapılan bir çalışmada da, lokalize vitiligo hastaları ile karşılaştırıldığında, jeneralize vitiligolu hastalarda serum vitamin B12 ve folat düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu, düşük vitamin B12 ve folat düzeylerinin depigmentasyon sürecinde rol oynayabileceğinden bahsedilmiştir (205). Ancak Türkiye'den yapılan bir çalışmada bu çalışmaların aksine, vitiligo hastalarında vitamin

B12 ve folat düzeylerinin kanda değişmediği belirtilmiştir (209).

Diğer Vitaminler ve Eser Elementler

Vitiligo hastalarında çinko (210), kalsiyum (211), askorbik asit (vitamin C) (195), alfa tokoferol (vitamin E) (196), (212), demirin (213) pigmentasyon sürecini etkilediği belirtilmektedir.

Yaghoobi ve arkadaşlarının çalışmasında, vitiligolu hastaların bir grubuna oral çinko sülfat topikal kortikosteroidler kombinasyon tedavisi, bir grubuna ise sadece topikal kortikosteroid tedavisi verilmiş; tedavi sonunda hastalarda pigmentasyon oranları %24,7 ve %21,43 şeklinde bulunmuş ancak iki grup arasındaki bu fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (214). Vitiligo hastalarında serum çinko düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 60 hastanın 13'ünde serum çinko düzeyi düşük bulunmuş, özellikle hastalık süresi 2-5 yıl olanlarda serum çinko düzeyinin düşük olduğu görülmüş; kontrol grubuna göre, hasta grubunda serum çinko düzeyleri düşük olup, bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir (215).

Khan ve arkadaşlarının çalışmasında, kontrol grubuyla ile karşılaştırıldığında, hem lokalize hem de jeneralize vitiligolu hastalarda, serum vitamin C ve vitamin E düzeyleri düşük olarak bulunmuş, düşük vitamin C ve E'nin oksidatif strese yol açtığı ve vitiligo patogenezinde yer aldığı belirtilmiştir (212).

Türkiye'den yapılan bir çalışmada ise, vitiligo hastalarında serum demir, ferritin düzeylerinin kontrol gruplarına göre değişmediği ve bu moleküllerin hastalık patogenezinde yer almadığı belirtilmiştir (216). Palumbo ve arkadaşlarının, memelilerde tirozinaz enziminin demir iyonları ile aktivasyonunun, pigmentasyon sürecini değiştirebileceği bildirilmiştir (213).

Sonuç olarak, klinik çalışmalarla desteklenmemiş olmalarına rağmen, birçok dermatolog tarafından vitiligo hastalarına vitamin ve çeşitli eser element içeren ilaçlar önerilmektedir (23).

Güneş Koruyucular

Vitiligolu alanlar güneşte kolay yanmakta ve güneş maruziyetinden sonra koebner fenomeni ile aktif hastalık komşu alanlara yayılabilmektedir (217). Bu nedenle, 30 veya daha fazla güneş koruma faktörü (UVA ve UVB'ye karşı) içeren güneş koruyucuların kullanılması önerilmektedir. Ayrıca PUVA veya diğer fotokemoterapötik tedaviler süresince, vitiligo hastalarının güneş koruyucu kullanması günün diğer bölümünde güneş ile olabilecek ek etkileşimi de önlemiş olmaktadır (154).

Topikal Prostaglandin Analogu

Çalışmalarda ekzojen yolla alınan prostaglandinlerin ve endojen yolla sentezlenen prostaglandinlerin, melanin pigmentasyonunda önemli rol aldığı bildirilmektedir (218). UV ışınları, siklooksijenaz enzim ekspresyonunu ve PGE₂ (Prostaglandin E₂) yapımını artırmakta, artan prostaglandinler de intrasellüler c-AMP (Cyclic adenosine monophosphate) düzeyini artırarak, melanogenezin değişik basamaklarında görev almaktadırlar (219). UV ışınlarının membran fosfolipidlerinin sentezini iyileştirmek suretiyle, melanogenezisi uyararak prostoglandin üretimini artırdığı ve bu artışın repigmentasyon sürecinde primer rolü olduğunu ileri süren Parsad ve arkadaşları, %5'den az tutulum gösteren 24 vitiligolu hastanın depigmente lezyonlarına 6 ay süreyle günde bir defa topikal PGE₂ (166,6 µg/gram PGE₂ içeren) jel uygulamış, 15 hastada %50-75 repigmentasyon oluştuğunu, 6 hastada ise tedaviye cevap alınmadığını bildirmişlerdir (220). Bir diğer çalışmada, Kapoor ve arkadaşları, 56 hastaya 6 ay süreyle günde iki kez topikal PGE₂ jel (0.25 mg/gram PGE₂ içeren) uygulamış, 8 hastada tam (%100), 22 hastada >%75, 10 hastada <%75 olmak üzere toplam 40 hastada repigmentasyon oluştuğunu bildirmişlerdir (221).

Plasental Ekstre (Melagenine) Tedavisi

İnsan plasentası, çok çeşitli biyoaktif moleküller için bir rezervuar görevi görmektedir. Plasentada yer alan çeşitli biyomoleküllerin melanosit aktivitesini, proliferasyonunu, migrasyonunu ve melanizasyonu etkilediği bildirilmiştir (222). Bu ekstrenin içinde bulunan adrenokortikotropik hormon ve endotelin-1'in, melanosit aktivitesi üzerinde etkileri olduğu düşünülmektedir (223). Bu moleküllerin lipid içerikleri yüksek olması nedeniyle, deriye uygulandıklarında derine penetre olamazlar, bu nedenle alkolik

deriveleri kullanılmaktadır (222). Melagenin olarak adlandırılan bu plasenta ekstresinin, melanosit aktivitesini, proliferasyonunu artırmak dışında, melanosit prekürsör hücreleri de uyarmak yoluyla vitiligonun tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (224). Skalp vitiligosu nedeniyle topikal melagenin tedavisinin uygulandığı vitiligo hastalarında, melagenin etkili bir tedavi olmuştur. Burada melageninin, vitiliginöz deriye kıl folikül açıklıklarından absorbe edildiği, melagenin içindeki biyoaktif moleküllerin anagen kıl folikülünün dış kök kılıfına ait melanositleri uyardığı ve epidermise bu hücrelerin göç etmesini sağlayarak melanogenezin başlattığı bildirilmiştir (225).

Depigmentasyon Tedavisi

Uzun yıllar stabil durumda kalan, doğal olarak koyu derili ve vücut yüzeyinin %50'den fazlası tutulan, pigmente derinin çok az olduğu vitiligolu hastalarda, özellikle el, yüz gibi bölgelerde kozmetik olarak kamuflej her zaman mümkün olmamaktadır. Bu hastalarda depigmentasyon tedavisi düşünülebilir. Depigmentasyon ürünleri olarak, civa iyodür içerenler, fenolik deriveleri, hidrokinon ve benzeri kimyasallar içeren çok sayıda ürün bulunmaktadır (226). Depigmentasyon oluşturmak için, en çok %20 krem şeklinde hidrokinonun monobenzil eteri (Monobenzylether of Hydroquinone, MBEH) kullanılmakta ve sonuçlar ancak 4-12 ay sonra görülebilmektedir. MBEH, melanositlerde nekroza bağlı ölüme yol açarak etki göstermektedir. Melanin; MBEH'ye bağlı melanosit ölümünde koruyucu olmakta; bu da koyu deri fototipine sahip kişilerin neden MBEH'den fayda görmediğini açıklamaktadır (227). Ancak FDA tarafından onaylı olmasına rağmen, şiddetli irritasyona neden olması ve toksisite görülmesi nedeniyle son yıllarda depigmentasyon amaçlı MBEH yerine, topikal 4-metoksifenol (4-methoxyphenol, 4MP) ve Q-anahtarlı ruby lazer (Q switched ruby laser, QSRL) kullanılmaktadır. Bir çalışmada, 4MP kullanılan 16 vitiligo hastasının 11'inde, 4-12 aylık sürede total depigmentasyon gelişmiş, depigmentasyon gelişen 11 hastanın 4'ünde, 2-36 ay sonra rekürrens görülmüştür. 4MP tedavisine cevap vermeyen 5 hastadan 4'ü QSRL ile tedavi edilmiş, 7-14 gün içerisinde bu hastalarda total depigmentasyon oluşmuş ve 2-18 aylık takip sonunda da rekürrens görülmemiştir. Yan etki olarak, 4MP kullanılan grupta orta derecede yanma ve kaşıntı görülmüş, QSRL tedavisi alan hastalarda ise herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır (228). Başka bir çalışmada, %20 MBEH ile tedavi uygulanan 18 şiddetli vitiligo hastasının 8'inde, 10 ay sonunda tama yakın depigmentasyon, 3 hastada tam olmayan ancak dramatik

depigmentasyon elde edilmiştir (229). Bunun dışında, vitiligo universalis hastalarında depigmentasyon amaçlı Q-anahtarlı ruby lazer ve Q- anahtarlı alexandrite lazer de kullanılabilir (229, 230).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, cerrahi olmayan tedavilerle başarı elde edilemeyen dirençli vitiligo hastalarında, stabil vitiligo lezyonlarında, koebner fenomeni negatif olan, son 2 yıl içinde yeni lezyon gelişmeyen hastalarda, hem verici hem alıcı bölgenin deri beslenmesinin iyi olduğu; atrofi, skarlaşma, keloid görülmeyen alanlarda başarılı şekilde kullanılabilir (29,164). Bunun dışında yapılan çalışmalar, cerrahi tedavinin özellikle unilateral (fokal veya segmental) vitiligo hastalarında, jeneralize veya bilateral vitiligo hastalarına göre başarılı olduğunu göstermektedir (231). Cerrahi tedavi; melanositten zengin dokuların nakledilmesi ve melanosit hücre süspansiyonlarının nakledilmesi şeklinde ikiana kategoride incelenebilir (164). Bu amaçla çeşitli cerrahi teknikler kullanılmaktadır. Bu tedaviler;

- ❖ Emme bülü greftleme (Epidermal greftleme)
- ❖ Minigreftleme (Tam kalınlıklı/küçük greft epidermis ve süperfisyel dermis veya mid dermis)
- ❖ Kültüre edilmemiş melanosit/ keratinosit greftlemesi
- ❖ İnce dermo-epidermal greftler
- ❖ Kültüre edilmiş melanosit süspansiyon greftlemesi
- ❖ Kültüre edilmiş epidermal süspansiyon greftlemesi
- ❖ Kıl folikülü greftlemesi gibi teknikler olup, özel merkezlerde uzmanlar tarafından uygulanabilecek seçeneklerdir.

Mikropigmentasyon

Mikropigmentasyon, bir çeşit dövme işlemi olup, vitiligolu hastalarda pigment transferinin hastanın normal derisi ile uyum sağlayacak şekilde yapılmasının bilimsel bir yoldur (29). Burada en sık demir oksit pigmenti kullanılmakla beraber titanyum dioksit, kadmiyum sülfid, civa sülfid de kullanılabilir (232), bu pigmentlerle kozmetik olarak dövme yapılarak vitiligo makülleri kapatılmaya çalışılmaktadır (29,

154, 233). Özellikle vitiligo hastalığının uzun süreli tedavisinden sonra bile, pigmentasyonun zor elde edildiği dudak, distal falanks, diz, dirsek, aksilla ve genital bölge gibi lokalizasyonlar mikropigmentasyon için uygun alanlar olmaktadır (154). Bu teknikte en iyi sonuçlar dudak, meme başı gibi ince ve yumuşak derinin olduğu bölgelerde elde edilmektedir (234). Kalıcı olan mikropigmentasyon işlemi ile kamuflajı zor olan mukozal lezyonlar da tedavi edilebilmektedir (164). Bu yöntemde tek bir alanın şiddetli veya tekrarlayan delinmesi sonucu oluşan maserasyonu önlemek için dikkatli olunmalıdır (154). İşlemin komplikasyonları enfeksiyon, allerjik reaksiyonlar, koebnerizasyon riskine bağlı yeni lezyon oluşumudur (232).

Kamuflaj ve Makyaj

Vitiligolu hastalarda özellikle yüz, boyun ve eller gibi görünen bölgelerde yerleşimli lezyonlarda, lezyonları gizleyen kapatıcı makyaj ürünleri kullanılabilir (29). Hastalık üzerine etkili olmasalar da, vitiligonun psikososyal etkisinin azaltarak ve yaşam kalitesini artırarak, tedaviye yardımcı olmaktadır (235). Kamuflaj için kullanılan ürünler geçici (makyaj), yarı-kalıcı (renk koyulaştırıcı, bronzlaştırıcı losyonlar) veya kalıcı (dövme=mikropigmentasyon) olabilmektedir (164). Fondoten bazlı kozmetik ürünler geçici kamuflaj ürünleri olup, vitiligoda kamuflaj amacıyla en sık kullanılan ürünlerdir (236).

Güncel Tedavi Yaklaşımları

Psikoterapi

Hastalığın kronik seyri ve kozmetik yönden yol açtığı sorunlara bağlı olarak, hastaların yaşam kalitesine etkisi olumsuzdur (164). Papadopoulos ve arkadaşlarının çalışmasında, vitiligolu hastalarda bir haftalık kognitif davranışsal tedavinin, yaşam kalitesini ve algılanan beden imajını iyileştirdiği, hatta bu çalışmada hastalık progresyonunun bile etkilendiği vurgulanmıştır (237). Vitiligolu hastaların önemli bir kısmında psikolojik problemler görülebilmektedir, özellikle hastalığın erken ve akut dönemlerinde bu sorunlar artmaktadır. Bu nedenle vitiligo hastalarının sadece dermatologlar tarafından değil, aynı zamanda psikiyatrist ve klinik psikologlar tarafından da takip edilmeleri gerekmektedir (238).

TNF- α İnhibitörleri

Keratinositlerden salgılanan bir sitokin olan TNF- α , melanositlerin parakrin yolla inhibitörüdür, birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi vitiligo patogenezinde de TNF- α 'nın önemli rolü bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, kontrol grubu ve hasta grubu karşılaştırıldığında; jeneralize vitiligo hastalarında, TNF- α transkripti ve protein seviyesi yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada, TNF- α gen polimorfizminin vitiligoya duyarlılıkta ve hastalık progresyonunda önemli olduğu belirtilmiştir (239).

Vitiligoda TNF- α inhibitörlerinin etkinliğini değerlendirilen çalışma olmamakla birlikte, olgu sunumları şeklinde tedavinin etkinliğinden bahsedilmektedir (164). Ankilozan spondilit nedeniyle infliksimab alan bir hastada, vitiligo lezyonlarında düzelme (240), yine psoriasis nedeniyle efalizumab alan bir hastada da vitiligo lezyonlarında düzelme olduğu görülmüştür (241). Ancak TNF- α inhibitörlerinin, vitiligoda etkinliğini gösterebilmek amacıyla kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (164).

Minosiklin

Minosiklin, antiinflamatuvar özelliklere sahip bir antibiyotiktir. Bir çalışmada minosiklinin özellikle erken evre vitiligo hastalarının lezyonlarında melanosit kaybını engellediği gösterilmiştir (242).

Başka bir çalışmada da, vitiligoda minosiklinin kullanımının, hastalık aktivitesini durdurmada etkili olabileceğinden bahsedilmiştir (243). Ancak minosiklinin etkinliğini anlamak için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (164).

Sistemik İmmünsüpresanlar

İmmünsüpresyonun, vitiligoyu tedavi etmedeki rolü açıktır. Ancak kortikosteroidler dışında, sistemik immünsüpresanların vitiligo hastalığının tedavisindeki etkinliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (164). Verilerin yetersiz olması, bu ilaçların yan etkilerinin fazla olmasına ve bu nedenle daha çok kozmetik yönden rahatsızlık oluşturan bir hastalık tedavisinde seçilmesinin azlığına bağlanmaktadır. Bir randomize çalışmada, vitiligo hastalarında azatioprinin, PUVA'nın yararlı etkilerini artırdığı görülmüştür (244). Pemfigus vulgaris nedeniyle deksametazon tedavisi ile siklofosfamid tedavisi

alan, aynı zamanda vitiligo universalisi olan ve sistemik steroid tedavisine cevap vermeyen bir hastada, siklofosfamid tedavisinin etkisiyle vitiligo lezyonlarında repigmentasyon gözlemlenmiştir (245).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne Mart 2017 ile Kasım 2017 tarihleri arasında başvuran 22 kadın ile 20 erkek hasta ve kontrol grubunu oluşturması için yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllü 21 erkek ile 21 kadın, toplam 84 katılımcı alınmıştır.

Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- ❖ 18 yaş ve üzeri olma
- ❖ Hasta grubu için vitiligo tanısı olması
- ❖ Her iki grup için çalışmaya katılmayı kabul etmek ve “Bilgilendirilmiş Onam Formu”nu okuyup imzalamak

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- ❖ Bilinen herhangi bir metabolik hastalık ya da deri hastalığına sahip olmak
- ❖ Vitiligo tanısı olan hastalar için son 6 ayda topikal ya da sistemik tedavi almış olmak

3.2. Çalışma Protokolü

Hasta grubunda değerlendirmeye alınan gönüllülerin ayrıntılı anamnezleri alınarak, fizik muayeneleri yapıldı ve wood ışığı muayenesi ile depigmente lezyonlar görülerek, vitiligo tanısı kesinleştirildi. Prospektif olarak yaptığımız çalışmada, çalışmaya dahil

edilen hastalara yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi ve hepsinin yazılı onamlarinalındı.

Hastalar yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalığın süresi, ailede vitiligo hikayesi, eşlik eden diğer hastalıkları, daha önce hangi tedavileri aldığı ve en son ne zaman tedavi aldığı ayrıntılıbir şekilde sorgulandı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için vitiligo hastalık aktivite skoru (VIDA) ve yaygınlığını değerlendirebilmek amacıyla ise vitiligo alan şiddet indeksi (VASI) değerleri hesaplandı.

Sağlıklı gönüllüler de, hasta gurubuyla yaş ve cinsiyet olarak benzer dağılımda olmasına dikkat edilerek seçildi. Herhangi bir metabolik veya dermatolojik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan gönüllüler seçildi.

Çalışma kapsamına prospektif olarak alınan 84 gönüllünün rutin değerlendirmelerinin ve IFN- gama ve IL-10 için alınan serum örneklerinin yanı sıra, eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar, B12 vitamini ve demir eksikliği, inflamatuvar süreci göstermede katkısı olabileceği düşünülerek CRP değerlerini de değerlendirmek amaciile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışılmak üzere, hastalardan serumda serbest tiroksin (ST4) ve serum TSH düzeyi, anti-tiroglobulin antikor, anti-tiroid peroksidaz antikor, vitamin B₁₂, ferritin, tam kan sayımı, CRP, anti-nükleer antikor seviyeleri (ANA) istendi. Ayrıca hastalardan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Seroloji Laboratuvarı'nda Human IL-10 ve Human IFN-gamma ELİSAkitleri ile çalışılmak üzere serumlar alınıp, (-) 80 derecedebuzdolabında uygun şartlarda saklandı.

IFN-gamma çalışılmak üzere; Elabscience marka USA menşeiili Human IFN-gamma ELISA Kiti BAP desteği ile alınarak kullanılmıştır. Kullanılan ELISA kitinin çalışma prensibi, sandviç ELISA metodu şeklindedir. Micro ELISA plakaları, human IFN-gamma için spesifik antikorla önceden kaplanmıştır. Human IFN-gamma ve HRP(avidin horseradish peroxidase) konjüгатına, spesifik bir biyotinlenmiş saptama antikor, her bir mikropalakaya ardı ardına düzgünce eklenir ve 37 C' de 1 saat inkübe edilir. İnkübasyondan sonra, plakalar üç kere yıkanır. Sonrasında her bir plakaya substrat solüsyonu eklenir ve yine 37 C'de otuz dakika inkübe edilir. Yalnızca human IFN-gamma, biyotinlenmiş tespit antikor ve HRP konjüгатını içeren plakalar mavi renkte gözükmektedir. Enzim- substrat reaksiyonu, stop solüsyonu eklenerek

sonlandırılır ve renk sarıya döner. Optik dansite (OD), 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD, IFN- gamma konsantrasyonuyla doğru orantılıdır ve IFN- gama düzeyi standart eğriyle kıyaslanarak belirlenir.

IL-10 çalışılmak üzere yine; Elabscience marka USA menşeli Human IL-10 ELISA Kiti BAP desteği ile alınarak kullanılmıştır. Kit çalışma prensibi, IFN-gamma kitiyle benzer şekildedir. Aynı çalışma prensibiyle, IL-10 düzeyleri ölçülmüştür.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, ortanca, standart sapma ve sayı ile yüzde kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile araştırılmış ve verilerin normal dağılım göstermediği görülmüştür. İki bağımsız gruba ilişkin sayısal değerlerin karşılaştırılması için, veriler normal dağılmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç bağımsız gruba ilişkin sayısal değerlerin karşılaştırılması için ise, veriler normal dağılmadığı için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Korelasyon hesaplamaları, sayısal değerler normal dağılmadığı için Spearman korelasyon katsayısı ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olacak şekilde kabul edilmiş ve istatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 programı ile yapılmıştır.

3.4. Etik Kurul ve BAP İzni

‘Vitiligo tanılı hastalarda IFN-gama/ IL-10 oranının hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkisi’ isimli çalışmamız, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 17.02.2017 tarihli ve 96681246 karar numaralı izni ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2017-7409 numaralı proje kodu ile desteklenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda vitiligo tanısı alan yaşları 18 ile 64 (ortalama yaş 38) arasında değişen 42 hasta ve yaşları 20 ile 53 (ortalama yaş 41) arasında değişen 42 kontrol toplam 84 gönüllü değerlendirildi.

Hasta grubunun 22'si kadın (%52,3), 20'si erkek(% 47,7), kontrol grubunun ise 21'i kadın (%50), 21'i erkek (%50) ti. Grupların cinsiyete göre dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Grupların cinsiyete göre dağılımları

	Hasta Sayısı %	Kontrol Sayısı %	Toplam Sayısı %
Erkek	20 47,7	21 50	41 48,8
Kadın	22 52,3	21 50	43 51,2
Toplam	42 50	42 50	84 100

Çalışma kapsamına alınan hastaların yalnızca 3 tanesinde (%7,14) birinci derece akrabada vitiligo öyküsü mevcuttu.

Hastaların 19'u (%45,3) daha önce hiçbir tedavi kullanmamış, 18'i (%42,8) en son 6 ay önce topikal steroid ve topikal kalsinörin inhibitörü tedavisi kullanmıştı, 2 hasta (%4,7) meladinin tedavisi kullanmış, 3 hasta (%7,14) ise fototerapi ve sistemik steroid kullanımıyla sistemik tedavi kullanmıştı.

Çalışma kapsamına alınan hastaların ortalama hastalık süreleri 36 ay idi. Erkek hastalarda ortalama hastalık süresi 41 ay iken, kadın vitiligolu hastalarda ortalama hastalık süresi 32 ay olarak saptandı. Ortalama hastalık süresi açısından kadın ve erkekler arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,889$) (Tablo 2).

Tablo 2. Cinsiyete göre hastalık süreleri

	Hastalık süresi (ay) Medyan(min-max) $\bar{x} \pm ss$
Kadın	18 (1-144) 32,55 \pm 39,13
Erkek	18(1-240) 41,70 \pm 59,8

Vitiligonun otoimmün patogenezi açıklamaya yönelik, proinflatuar bir sitokin olan IFN-gamma ve antiinflatuar bir sitokin olan IL-10, hasta ve kontrol grubu serumlarında çalışıldı ve bu sitokinler hem ayrı ayrı, hem de oransal olarak (IFN-gamma/ IL-10) hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık açısından değerlendirildi.

Hasta grubunda, serum IFN-gamma median değeri 278.4, kontrol grubunda ise IFN-gamma median değeri 204.3 olarak ölçüldü. Hasta grubunda IFN-gamma median değeri, kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,200$) (Tablo 3).

Hasta grubunda, serum IL-10 median değeri 17.35, kontrol grubunda ise IL-10 median değeri 37.5 olarak ölçüldü. Kontrol grubunda IL-10 median değeri, hasta grubuna göre yüksek olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,200$) (Tablo 3).

Tablo 3. IFN-gamma ve IL-10 değerleri

	Hasta Medyan(min-max) $\bar{x} \pm ss$	Kontrol Medyan (min-max) $\bar{x} \pm ssp$	<i>p</i>
IFN-gamma	278,4(39,5-662,5) 300,39 \pm 199,5	204,3(36,2-532,6) 249 \pm 163,87	0,200
IL-10	17,35(10,5-69,7) 21,89 \pm 14,33	37,5(10,7-81,8) 37,49 \pm 20,06	0,200

Hasta ve kontrol grubunda, IFN-gamma /IL-10 değerinde farklılık olup olmadığı analiz edildiğinde, bu oranın istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta olmadığı goroldu (p=0,014).

Hasta grubunda, vitiligonun yaygınlığını gosteren VASI değerleri ile IFN-gamma/ IL-10 oranı karşılaştırıldı, bu değerler arasında korelasyon olmadığı goroldu (p=0,539) (Tablo 4).

Hasta grubunda, vitiligonun aktivitesini gosteren VIDA değerleri ile IFN-gamma/ IL-10 oranı karşılaştırıldı, bu değerler arasında korelasyon olmadığı goroldu (p=0,809)(Tablo 4).

Hasta grubunda serum IFN-gamma ve IL-10 değerlerinin, ayrı ayrı VASI ve VIDA ile ilişkisi incelendiğinde;

❖ Serum IFN-gamma ve VASI değerleri arasında korelasyon olmadığı goroldu (p=0,539)(Tablo 4).

❖ Serum IFN-gamma ve VIDA değerleri arasında da korelasyon olmadığı goroldu (p=0,068) (Tablo 4).

❖ **Serum IL-10 ve VASI değerleri arasında ise korelasyon olduğu goroldu**(p=0,031). Bu korelasyonun, negatif yonde orta duzeyde ilişkili olduğu bulundu (r=-0,509) (Tablo 4).

❖ Serum IL-10 ve VIDA değerleri arasında korelasyon olmadığı goroldu (p=0, 079) (Tablo 4).

Tablo 4. VASI-VIDA ve IFN-gamma, IL-10 değerleri korelasyon analizi

	VASI		VIDA	
	r	p	r	p
IFN-gamma	-0,019	0,539	0,343	0,068
IL-10	-0,509	0,031	0,425	0,079
IFN-gamma/IL-10	0,252	0,313	0,061	0,809

VASI ve VIDA değerleri ile IFN-gamma, IL-10 değerleri ve IFN-gamma / IL-10 oranı arasında beklenen korelasyon gözlenmediği için, VASI>200 olan ve VIDA>2 olan (hastalığı son 6 aydır aktif olan hastalar) ile yapılan analizler tekrarlandı.

VASI> 200 olan hastalarla, kontrol grubu karşılaştırıldığında, IFN-gamma değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,899), **IL-10 değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptandı (p=0,02)**, **IFN-gamma/ IL-10 oranı arasında da anlamlı farklılık saptandı (p=0,04)** (Tablo 5).

Tablo 5. VASI> 200 olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırması

	VASI>200 hasta Medyan(min-max) $\bar{x} \pm ss$	Kontrol Medyan (min-max) $\bar{x} \pm ssp$	p
IFN-gamma	213(16,4-706) 270,54 \pm 216,33	195,40(26-675,4) 247,01 \pm 174,14	0,899
IL-10	16,20(10,5-30,7) 17,569 \pm 5,74	34,25(9,8-81,8) 36,107 \pm 20,14	0,02
IFN-gamma/IL-10	16,50(1,44-47,66) 19,43 \pm 13,21	7,22(0,81-36,94) 8,10 \pm 7,07	0,04

VIDA> 2 olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, IFN-gamma değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,675). IL-10 değerleri arasında da anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,097). **IFN-gamma/ IL-10 oranı arasında ise anlamlı farklılık saptandı (p=0,018)** (Tablo 6).

Tablo 6. VIDA> 2 olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırması

	VIDA>2 hasta Medyan(min-max) $\bar{x} \pm ss$	Kontrol Medyan (min-max) $\bar{x} \pm ssp$	<i>p</i>
IFN-gamma	213,8(16,4-706) 290 \pm 234,33	195,40(26-675,4) 247,01 \pm 174,14	0,675
IL-10	18,70(10,5-69,7) 25,32 \pm 17,71	34,25(9,8-81,8) 36,107 \pm 20,14	0,097
IFN-gamma/IL-10	16,24(1,44-47,66) 18,03 \pm 13,90	7,22(0,81-36,94) 8,10 \pm 7,07	0,018

Hasta grubunda VASI>200 ve VASI<200 olan hastalar iki gruba ayrılarak; IFN-gamma, IL-10 ve IFN-gamma/ IL-10 değerleri ile yapılan analizler tekrar edildi. Serum IFN-gamma değerleri için iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,484). Serum IL-10 değerleri için de, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,103). IFN-gamma / IL-10 oranı için de yine iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0.104).

Hasta grubunda VIDA>2 ve VIDA<2 olan hastalar iki gruba ayrılarak, IFN-gamma, IL-10 ve IFN-gamma/ IL-10 değerleri tekrar analiz edildi. Serum IFN-gamma değerleri için iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,508). Serum IL-10 değerleri için iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,706). IFN-gamma / IL-10 oranı için de yine iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,688).

VASI>200, VASI<200 ve kontrol grubu üç grup şeklinde Kruskal Wallis testi ile analiz edildiğinde, üç grupta IFN-gamma değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,804). **IL-10 değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptandı (p=0,011). IFN-gamma/ IL-10 oranı arasında da, anlamlı farklılık saptandı (p=0,016) (Tablo 7).** Bu değerler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. **IL-10 ve IFN-gamma/ IL-10 oranları arasında anlamlı farklılık saptanması, VASI>200 olan hastalarla kontrol grubu arasında farklılık olmasına bağlandı.**

Tablo 7. VASI<200, VASI>200 ve Kontrol grubu karşılaştırması

	VASI<200 hasta Medyan(min-max) $\bar{x} \pm ss$	VASI>200 hasta Medyan (min-max) $\bar{x} \pm ss$	Kontrol Medyan (min-max) $\bar{x} \pm ss$	p
IFN-gamma	173,10(20,1-562,7) 215,30 \pm 199,78	213,80(16,4-706) 270,50 \pm 216,33	195,40(26-675,4) 247,01 \pm 174,140	0,804
IL-10	18,70(15,1-69,7) 33,14 \pm 23,56	16,20(10,5-30,7) 17,56 \pm 5,74	34,25(9,8-81,8) 36,107 \pm 20,147	0,011
IFN-gamma/IL-10	11,28(2,52-16,76) 9,20 \pm 6,33	16,50(1,44-47,66) 19,43 \pm 13,21	7,22(0,81-36,94) 8,105 \pm 7,07	0,016

VIDA>2, VIDA<2 ve kontrol grubu üç grup şeklinde Kruskal Wallis testi ile analiz edildiğinde, üç grupta IFN-gamma değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,804). **IL-10 değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptandı (p=0,026). IFN-gamma/ IL-10 oranı arasında da anlamlı farklılık saptandı (p=0,044) (Tablo 8). Bu değerler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. IL-10 değerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanması, VIDA<2 olan hastalarla kontrol grubu arasında farklılık olmasına bağlandı.**

Tablo 8. VIDA<2, VIDA>2 ve Kontrol grubu karşılaştırması

	VIDA<2 hasta Medyan(min-max) $\bar{x} \pm ss$	VIDA>2hasta Medyan (min-max) $\bar{x} \pm ss$	Kontrol Medyan (min-max) $\bar{x} \pm ss$	p
IFN-gamma	179,15(20,1-520,3) 214,51 \pm 171,73	213,80(16,4-706) 290,54 \pm 234,33	195,40(26-675,4) 247,01 \pm 174,140	0,804
IL-10	17,10(13,9-19,1) 16,5 \pm 1,93	18,70(10,5-69,7) 25,32 \pm 17,71	34,25(9,8-81,8) 36,107 \pm 20,147	0,026
IFN-gamma/IL-10	12,78(2,59-30,43) 14,33 \pm 10,34	16,24(1,44-47,66) 18,03 \pm 13,90	7,22(0,81-36,94) 8,105 \pm 7,07	0,044

Hasta grubunda VASI ve VIDA değerlerinin, IFN-gamma ve IL-10 ile korele olup olmadığı da incelendi. Hastalar VASI>200 ve VIDA> 2 olarak ayrılıp, bu şekilde de değerlendirildi. **VASI değerleri arttıkça, IL-10'un negatif yönde etkilendiği gözlemlendi (p=0,031, r=-0,509).** Ayrıca VIDA değeri 2 ve üzeri olan, yani hastalığı son 6 aydır aktif olan hastalarda da, serum IL-10 değerinin pozitif yönde etki etkilendiği

gözlendi (p=0,028, r=0,656). Serum IFN-gamma ile VASI ve VIDA değerleri arasında ise korelasyon saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,539, 0,068). Bu parametreler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubunda serum IFN-gamma, IL-10 ve oranının korelasyon analizi

	IFN-gamma		IL-10		IFN-gamma/ IL-10	
	r	p	r	p	r	p
VASI	-0,119	0,539	-0,509	0,031	0,252	0,313
VIDA	0,343	0,068	0,425	0,079	0,061	0,809
VASI>200	-0,282	0,193	-0,407	0,167	-0,109	0,723
VIDA>2	0,382	0,131	0,656	0,028	-0,202	0,551

Hastalık süresinin, serum IFN-gamma üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildi ve bu parametrelerin birbiriyle korele olmadığı görüldü (p=0,248)(Tablo 10).

Hastalık süresinin IL-10 üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildi ve bu parametlerin birbiriyle korele olduğu görüldü (p=0,034). Bu korelasyonun negatif yönde orta derecede ilişkili olduğu saptandı (r= - 0,502) (Tablo 10).

Hastalık süresinin IFN-gamma/ IL-10 üzerine etkisi olup olmadığı da değerlendirildi ve bu parametrelerin birbiriyle korele olmadığı görüldü (p=0,915)(Tablo 10).

Tablo 10. Hastalık süresinin serum parametreleriyle korelasyon analizleri

	Hastalık süresi	
	r	p
IFN-gamma	-0,221	0,248
IL-10	-0,502	0,034
IFN-gamma/ IL-10	-0,027	0,915

IFN-gamma/ IL-10 oranında, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmediği için, gruplar arasında bu serum parametreleri arasında korelasyon olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi. IFN-gamma ve IL-10 arasında hasta grubunda da (p=0,900), kontrol grubunda da (p=0,159) korelasyon olmadığı görüldü.

Bakılan tiroid fonksiyon testleri(TSH, T4), tiroid otoantikörleri (anti-TG, anti- TPO), ferritin, vitamin B12, yine bir inflamatuvar süreç göstergesi olan CRP değeri, hasta ve kontrol grubunda ayrı ayrı karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu veriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Serum parametrelerinin min, max, medyan, ortalama ve p değerleri

	Hasta Medyan(min-max) $\bar{x} \pm ss$	Kontrol Medyan (min-max) $\bar{x} \pm ssp$	p
Tsh	1,49(0,953-6,29) 2,18±1,65	1,55(0,572-3,15) 1,62±0,728	0,217
T4	1,17(1,07-1,58) 1,22±0,17	1,20(0,92-1,58) 1,21±0,167	0,267
Anti-TG	5,00(5,00-20,12) 8,64±5,069	10,00(5,00-590) 41,44±112,508	0,917
Anti-TPO	9,085(5,00-84) 14,49±17,79	11,84(5,29-278) 29,32±60,97	0,287
Ferritin	51,25(6,00-368) 90,18±94,62	50,50(4,00-195) 54,63±45,55	0,426
Vitamin B12	294(206-477) 314±87,13	300(191-535) 322±92,22	0,263
CRP	2,08(0,28-11,40) 2,93±2,98	1,65(0,24-12) 2,64±3,04	0,195

Hasta ve kontrol grubunda otoimmünite parametrelerinden olan ANA (anti-nükleer antikor) da çalışıldı, iki grupta da ANA+ liği %30 olarak aynı oranda değerlendirildi, gruplar arasında farklılık saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Vitiligo, nedeni tam olarak açıklanamamış, fonksiyonel melanositlerin kaybıyla giden depigmente maküllerle karakterize bir deri hastalığıdır. Deride ve kanda inflamatuvar sitokinlerin artışıyla giden inflamatuvar bir bozukluktur. Vitiligo hastalarında melanositler pigment hücrelerinin belirgin şekilde azalmasına ve tahrip olmasına neden olan birçok saldırının hedefi olmaktadır. Perilezyonel lezyonlarda sitotoksik T hücrelerinin infiltrasyonu, vitiligonun karakteristik özelliğidir. Sitokinlerin depigmentasyon sürecinde önemli olduğunu ve vitiligo hastalarının derisinde sitokin dengesizliğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır.

Sitokinler, inflamatuvar reaksiyonlara aracılık eden anahtar moleküller olan interferonlar (IFN), interlökinler (IL), çeşitli koloni uyarıcı faktörler ve tümör nekroz faktörleri (TNF'ler) içeren protein yapıda moleküllerdir. Sitokin ağı içindeki dengesizlik veya eksiklikten dolayı verdikleri cevap, otoimmün hastalığa yatkınlığı ve hastalığın ciddiyetini büyük ölçüde belirleyebilir. IL-6, IL-8, IL-10, IL-2, TNF-alfa ve IFN-gamma gibi çeşitli proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonundaki değişiklikler, çeşitli otoimmün bozukluklarla ilişkilendirilmiştir.

IL-10, antiinflamatuvar bağışıklık yanıtlarının güçlü bir düzenleyicisidir ve Th1 hücreleri ve makrofajlar tarafından sitokin üretiminin downregulatorü olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, artmış IFN-gamma konsantrasyonları apoptozu başlatır ve melanosit apoptozuna neden olarak otoimmünite sürecine katkıda bulunur.

Yukarıdaki bilgiler ışığında, çalışmamızda nonsegmental vitiligo hastalarında ve sağlıklı kontrollerde; proinflamatuvar IFN-gamma ve anti-inflamatuvar IL-10 sitokin

serum seviyeleri arasındaki dengeyi değerlendirmeyi amaçladık. IFN-gamma ve IL-10 arasındaki ilişkiyi gözlemlemeyi, IFN-gamma/ IL-10 oranıyla hastalığın aktivitesi ve yaygınlığı arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi, sonuç olarak da bu oranın vitiligo için immünolojik bir marker olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda, IFN-gamma'nın hastalık yaygınlığı ile ilişkisi olmadığı sonucuna vardık.

Aynı zamanda, IFN-gamma'nın hastalık aktivitesi ile de ilişkisi olmadığı sonucuna vardık.

Ala ve arkadaşları, 130 vitiligolu hasta ve 150 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada ise bizim çalışmamızın aksine; hasta grubunda IFN-gamma seviyelerini belirgin derecede yüksek bulmuşlar ve bu yüksekliği de istatistiksel olarak anlamlı değerlendirmişlerdir (246). Bununla birlikte, aktif vitiligo hastalarında, hastalığın stabil durumu olan hastalara kıyasla, artmış IFN-gamma seviyesi gözlemlemiştir. Fakat hastalık aktivitesini bizim çalışmamızdaki gibi VIDA hesaplayarak ölçmek yerine, son 6 ay içinde lezyon çıkışı tarifleyen hastaları 'aktif', son 6 ay içinde lezyon çıkışı tariflemeyen hastaları ise 'stabil' olarak kabul etmişler. Hastalığın yaygınlığı ile IFN-gamma seviyesi arasındaki ilişkiye bakmamışlar, onun yerine hastalığın klinik varyantları ile IFN-gama seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Varyant analizi ile bu klinik varyantlar (nondermatomal, akrofasial, mukozal ve fokal) arasında serum IFN-gamma seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık olduğunu bulmuşlar. Bizim çalışmamızda, hasta grubunda IFN-gamma median değeri, kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen; bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. IFN-gamma ve VASI değerleri arasında da, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmadı. Hastalar VASI değerleri; $VASI > 200$, $VASI < 200$ olacak şekilde iki gruba ayrılıp, birbiriyle kıyaslanınca da, aralarında yine anlamlı fark saptanmadı. $VASI > 200$ olan hastaları, kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda yine anlamlı fark bulamadık. Hastalar VIDA değerlerine göre $VIDA > 2$, $VIDA < 2$ olarak iki gruba ayrılıp, serum IFN-gamma düzeyleri birbiriyle kıyaslanınca, aralarında anlamlı fark saptanmadı. $VIDA > 2$ olan hastalar, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da, yine anlamlı fark bulamadık. Çalışmamızdaki ana hedefimiz, hastalık yaygınlığı ile sitokin seviyelerinin ilişkisini araştırmak olduğundan

dolayı, hastaları klinik varyantlarına göre ayırmak yerine, VASI değerlerini incelediğimiz için klinik tiplere göre ayrı bir analiz yapmadık.

Dwivedi ve arkadaşları; 517 generalize vitiligolu hastada hem IFN-gamma gen polimorfizmi hem de serumdan ELISA tekniği ile IFN-gamma düzeyi ölçmüşler ve hasta grubunu son 6 aydır yeni lezyon çıkışı olanları 'aktif', son 6 aydır yeni lezyon çıkışı olmayanları ise 'stabil' olarak iki gruba ayırmışlar (247). Hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla belirgin derecede yüksek IFN-gamma konsantrasyonları bulmuşlar. Aynı zamanda hasta grupları, IFN-gamma düzeylerine göre hastalık ilerlemesine dayanılarak analiz edildiğinde, aktif vitiligosu olan hastalarda, stabil vitiligosu olan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek IFN-gamma düzeyleri bulunmuşlar. Bizim hasta grubumuz bu çalışmaya göre az sayıda olduğundan, VIDA değerleri ile IFN-gamma seviyesi arasında anlamlı fark bulamadığımızı düşünüyoruz.

Singh ve arkadaşlarının 90 vitiligolu hasta ve 90 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları bir çalışmada ise; bizim çalışmamızın aksine, IFN-gamma düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş (248). Bizim çalışmamızda IFN-gamma medyan seviyesi, hastagrubunda kontrol grubuna kıyasla yüksekti. Aynı zamanda aktif ve stabil vitiligo hastalarında da IFN-gamma değerleri arasında da anlamlı farklılık bulunmamış, bu açıdan bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiş.

Hsin-Su Yu ve arkadaşlarının 12 vitiligo hastasında yaptıkları bir çalışmada ise, Singh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadakine benzer şekilde, IFN-gamma seviyelerinde belirgin düşük saptanmış (68). Aktif vitiligoda mononükleer hücreler tarafından TNF-alfa ve IFN-gamma üretimindeki belirgin azalmayı, lezyonlarda azalmış inflamatuvar reaksiyon ve infiltrasyonu kısmen açıklayabilir şeklinde yorumlamışlar. Fakat çalışmalarındaki hasta sayısının az olmasını, yazarlar çalışmanın eksik noktası olarak yorumlamışlardır.

Thembre ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da üç grup çalışmaya alınmış; grup 1, 60 aktif- 20 stabil vitiligo hastası; grup 2, db uvb ile tedavi edilmiş 25 vitiligo hastası; grup 3, 70 sağlıklı kontrolden oluşan gönüllülerden oluşmuş (249). Gruplar arasında interlökin-10, IL-13, IL-17A ve TGF- β 1'in ortalama serum sitokin konsantrasyonunda anlamlı fark bulunmuş ancak IL-2 ve IFN-gamma için, bizim çalışmamıza benzer şekilde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiş. Ayrıca, grup 1 'deki aktif ve

stabil vitiligo hastaları arasındaki serum sitokinleri karşılaştırıldığında, serum IL-2 ve IL-17A haricinde serum sitokinlerinde anlamlı bir fark bulunamamış.

Mitra ve arkadaşlarının, aktif vitiligolu hastalarda reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, oksidatif hasar belirteçleri ve dolaşımdaki sitokinlerin varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere yaptıkları bir çalışmada; aktif vitiligolu hastalarda birçok proinflatuar (IL-6, TNF-alfa, IL-1beta, IFN-gamma ve IL-8) ve bazı antiinflatuar / immün düzenleyici (IL-5 ve IL-10) sitokinlerinde artış olduğunu göstermişler (250). Çalışmanın en önemli sonucu olarak da, IFN-gamma ve IL-10 seviyelerinin, ROS üretimi, hasar belirteçleri ve serbest radikal süpürme kapasitesi ile tutarlı bir şekilde korele olmasını göstermişlerdir. Fakat çalışmalarında kontrol grubu bulunmadığı için ve stabil vitiligolu hasta grubu olmadığı için karşılaştırmalı bir veri elde edememişlerdir.

Otoimmün vitiligo için oluşturulan Smyth line (SL) tavuk modelinde ise Shi ve Erf, IFN-gammanın, SL vitiligo patogenezinde merkezi rol oynadığını ispatlar şeklinde önemli oranda arttığını göstermişlerdir (251).

Harris ve arkadaşlarının yaptığı fare modeli ile yapılan mekanik bir çalışmada ise, depigmentasyonun, vitiligo patogenezinde IFN-gammanın kritik rolünü destekler şekilde, deride melanosite özgü CD8 + T hücrelerinin yerel birikimine neden olan IFN-gammayı gerektirdiğini ortaya çıkarmışlardır (252).

Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, aktif vitiligoda deride çok sayıda infiltrate IFN-gamma+ hücreleri ve CD8 + T hücreleri tespit edilmiş. Vitiligo hastalarının periferik kan mononükleer hücreleri arasında IFN-gamma eksprese eden CD8 + sitotoksik T lenfositleri genetik analiz örneklerinde belirgin geniş bant yapısı kaydedilmiş ve bu durum, aktive sitotoksik T lenfositlerin aktif vitiligoda, artmış IFN-gammanın ana kaynağı olduğunu düşündürmektedir şeklinde yorumlanmıştır (253).

Grimes ve arkadaşlarının, topikal takrolimus tedavisinin sitokinler üzerinde etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları bir diğer çalışmada ise, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, vitiligo hastalarında, hem normal hem de bitişik tutulmayan deride IFN-gamma, TNF-alfa, IL-10 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir (254). IFN-gamma artışı, bizim çalışmamızla benzer şekilde saptanmış olup, IL-10 düzeyi ise bizim çalışmamızda tam tersine sağlıklı kontrollerde

hasta grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada hasta grubu, aktif ya da stabil hastalık yönünden ya da hastalık yaygınlığı yönünden gruplandırılmamış ve sitokin seviyeleri bu yönden araştırılmamıştır.

Çalışmamızda, kontrol grubunda IL-10 median değeri, hasta grubuna göre yüksek olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bizim çalışmamızdaki gibi antiinflamatuvar sitokin IL-10' un serum konsantrasyonlarının hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında düşük seviyede bulunması, vitiligo patogenezinde düşük Th2 sitokin profili olduğunu düşündürmektedir.

Ala ve arkadaşlarının çalışmasında ise, hasta ve kontrol grubu arasında IL-10' un ortalama serum konsantrasyonlarında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, onların çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde, kontrol grubunda IL-10 değeri yüksek bulunmuş (246). Onların çalışmasında, hasta grubunda IL-10 median değeri 9.3, kontrol grubunda IL-10 median değeri 11.5 olarak bulunmuş; bizim çalışmamızda ise hasta grubunda IL-10 median değeri 17.3, kontrol grubunda ise IL-10 median değeri 37.5 olarak bulundu. Bizim hasta ve kontrol grubumuzda sayısal olarak fark olmasına rağmen, hasta ve kontrol grubu sayımız Ala ve arkadaşlarının çalışmasına göre az olduğundan, istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamış olabiliriz.

Shi ve Erf, aktif vitiligo lezyonlarında T düzenleyici hücrelerin (Treg) işlevselliği ve proliferasyonunun, IL-10 sitokinin fizyolojik indükleyicisinin azalmasından dolayı olduğunu öne sürmüşlerdir (251). Erken ve aktif SLV'de artmış lökosit infiltrasyonuna, özellikle IFN-gamma, IL-10 ve IL-21'de sitokin ekspresyon seviyeleri artışının eşlik ettiğini bulmuşlardır. IL-4 ve IL-17'nin düşük ekspresyonu olmasının, SLV patogenezinde Th2 ve Th17 hücrelerinin ön planda rol oynamamasına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak da, tüm bu veriler birlikte ele alındığında, SLV patogenezinde, özellikle IFN-gamma ekspresyonunun, IL-10 ve IL-21'deki paralel artışlarla, özellikle de SLV'nin erken ve aktif aşamaları sırasında güçlü bir şekilde ilişkili olduğu, vitiligonun Th1 polarize bir otoimmün hastalık olduğunu düşünmüşlerdir.

Başak ve arkadaşlarının, 40 vitiligo hastası ve 40 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları bir çalışmada ise, bizim çalışmamızın aksine; vitiligolu hastaların serum IL-10 konsantrasyonları, kontrollerle karşılaştırıldığında artmış olarak bulunmuş ancak

aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (255). Onlar da bizim gibi, verilerinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasını, hasta ve kontrol grubu sayısının az olmasına bağlamışlar.

Thembre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yine bizim çalışmamızın aksine; serum IL-10 ve IL-13 konsantrasyonlarını, yaygın vitiligosu olan grup 1 ve db-uvb ile tedavi edilen grup 2'yi, sağlıklı kontrollerden oluşan grup 3 ile karşılaştırıldıklarında, grup 1 ve 2'de belirgin derecede yüksek olarak bulunmuşlar (249).

Aydingöz ve arkadaşlarının 105 vitiligo hastası ve 211 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada ise, yine bizim çalışmamızın aksine, IL-10 seviyeleri hasta grubunda belirgin derecede yüksek bulunmuş (256). Fakat hastalar VASI ve VIDA yönünden sorgulanmamış, bu nedenle aktif dönemde olan, yani VIDA değerleri yüksek olan, aynı zamanda geniş alanları tutan, yani VASI değerleri yüksek olan hastalar gruba dahil edildiyse, bundan dolayı hasta grubunda IL-10 değeri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuş olabilir.

IL-10, genellikle antiinflamatuvar ve immünoşüpresif etkileri olan bir sitokindir. Bununla birlikte, IL-10 son zamanlarda insan ve farelerde IFN-gama üretimini arttırarak ve doğal öldürücü hücrelerin ve sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonunu arttırarak, bağışıklığı artırıcı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (257). Ala ve arkadaşlarının çalışması dışında, diğer çalışmalarda hasta grubunda IL-10 seviyesinin, istatistiksel olarak anlamlı olsun olmasın, daha yüksek olarak bulunması, hastalık aktivitelerinin her çalışmadaki hasta popülasyonunda farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü bildiğimiz gibi IL-10 hastalığın aktif olduğu dönemde artarak, ilk başta inflamatuvar sürece katkıda bulunabilir. Hastalığın stabil döneminde ise seviyesinin azalması, proinflamatuvar özelliğini kaybetmesine, bu sefer tam tersine IL-10 seviyesi artışını sağlamanın tedavide bir hedef olmasına sebep olmaktadır. Bizim çalışmamızda, VIDA artışıyla IL-10'un pozitif korelasyon göstermesi, bunu destekleyen bir bulgudur. Aynı zamanda hasta grubunda IFN-gamma ile IL-10 arasında korelasyon olmaması da, IL-10'un hastalık sürecinde değişken bir seyir gösterdiğinin de bir belirteci gibi gözükmektedir.

Taher ve arkadaşları, 20 vitiligo hastasının katıldığı bir çalışmada, son 4 hafta içinde herhangi bir topikal tedavi almamış vitiligo hastalarına topikal takrolimus tedavisi vermişler ve hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası vitiligolu deriden punch biyopsi

olarak, dokudan IL-10 seviyelerini ölçmüşler (258). Tedavi sonrası hastaların IL-10 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlar ve hem takrolimus tedavisinin etkin bir tedavi olduğu sonucuna ulaşmışlar, hem de IL-10'un vitiligodaki Th1 sitokin profilindeki antiinflamatuvar yerine dikkat çekmişlerdir.

Çalışmamızda IFN-gamma/ IL-10 oranının immünolojik bir marker olarak kullanılabilirliğini analiz etmeyi ve bu oranın hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkisi olup olmadığını ortaya koymayı amaçlamıştık. Fakat bu oranı hasta ve kontrol grubunda karşılaştığımızda anlamlı farklılık saptayamadık, aynı zamanda hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile de ilişki saptayamadık. Hastalık süresi ile de IFN-gamma / IL-10 oranı korele değildi. Serum IFN-gamma ile IL-10 değerleri arasında da, hasta grubunda pozitif korelasyon yoktu.

Ala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, IFN-gammanın IL-10'a oranı, hasta grubunda kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuş (246). Bu oran ile hastalık süresi arasında da pozitif bir korelasyon saptamışlar. Aynı zamanda mevcut bulgulara dayanarak IFN-gamma/ IL-10 oranının, vitiligo hastalarının etkilenmemiş olan kardeşlerinden yüksek riskli bireyleri tanımlamak için immünolojik bir belirteç olarak kullanılabilme olasılığı yönünden araştırılabileceği fikrini ortaya atmışlardır. Fakat henüz klinik olarak etkilenmemiş bireylerde bu serum değerleri, hasta bireylerdeki gibi yüksek şekilde saptanamayabileceğinden, IFN-gamma/ IL-10 oranının hasta olmayan bireylerde önceden hastalığı gösterebilecek bir belirteç olarak kullanılabilirliği bizce tartışmalıdır. Çalışmalarında, IL-10 ve IFN-gamma konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon hasta grubunda izlenirken, kontrol grubunda izlenmemiş. Benzer şekilde, aktif vitiligo hastaları, IL-10 ve IFN-gamma arasında pozitif bir korelasyon sergilemiş, ancak stabil vitiligo hastaları sergilememişler.

Toplumsal alışkanlıklara bağlı olarak olan IFN-gamma konsantrasyonunda ve IFN-gamma/ IL-10 oranındaki belirgin yükselme, sigara ve alkolün artmış inflamatuvar cevaba katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bizim toplumumuzda yurtdışı ülkelere kıyasla, sigara tüketiminde belirgin fark olmasa da, alkol tüketiminde daha az oranlar olduğu için IFN-gamma düzeyi yurtdışı çalışmalardan farklı şekilde ölçülmüş olabilir.

Shi ve arkadaşlarının SLV modelinde yaptığı çalışmada ise proinflamatuvar sitokin IFN-gammanın artışıyla, antiinflamatuvar sitokin IL-10'un artışı arasında pozitif korelasyon saptanmış (251). Bu artışa; anti-inflamatuvar sitokin IL-10 miktarının, melanosit yıkımından sorumlu olayların proinflamatuvar kaskadını kontrol etmek için yetersiz kalabileceği, proinflamatuvar etkinin bir karşılığı olarak artmış olabileceği yorumunu getirmişlerdir.

Çalışmamızda hastalık süresinin, IFN- gama ve IL-10 düzeyiyle korelasyon analizi yapıldığında, IFN-gama ile korelasyon saptanamazken, IL-10 ile korelasyon gösterdiği gözlemlendi. Bu korelasyonun negatif yönde olduğu yani hastalık süresi uzadıkça, IL-10 serum seviyesinin azaldığı görüldü. VIDA > 2 olan yani aktif vitiligosu olan hastalarda ise IL-10 değerlerinde pozitif yönde korelasyon gözlenirken, VASI değeri ile IL-10 değerleri arasında ise negatif yönde korelasyon izlendi.

Ala ve arkadaşlarının çalışmasında da, serum sitokin seviyeleri hastalığın süresi dikkate alınarak değerlendirilmiş; hastalık süresiyle IFN-gamma ve IFN gamma/ IL-10 oranı ile pozitif bir korelasyon gözlemlenmiş ancak IL-10 seviyeleri ile ise korelasyon gözlemlenmemiş (246). Yani uzun hastalık süresi olanlarda, proinflamatuvar IFN-gamma düzeyleri daha yüksek bulunmuş. Ancak hastalık yaygınlığı ile bu sitokinlerin korelasyonu arasında ise herhangi bir analiz yapmamışlar.

IFN-gamma ve IL-10 konsantrasyonunun hastalık süresiyle korelasyonu hakkında yaptığımız literatür taramasında, Ala ve arkadaşlarının çalışması dışında başka çalışma bulamadık. IFN-gamma değerinin, hastalığın başlangıç yaşı ile ilgili olarak değerlendirildiği, Dwivedi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, erken yaşta başlangıçlı hastalarda IFN-gamma ekspresyonu daha yüksek bulunmuş. Fakat hastalığın süresiyle, IFN-gamma seviyesi ilişkisi çalışılmamış. Buradan yaptığımız çıkarım, hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamasının; çalışmamızdaki IFN-gamma seviyelerini etkilemiş olabileceği idi. Ala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hasta grubunun ortalama yaşı 27.6 iken, kontrol grubunun ortalama yaşı 26.9'dur. Bizim çalışmamızda ise, hasta grubunun ortalama yaşı 38 iken, kontrol grubunun ortalama yaşı 41'dir. Çalışmamızda bu nedenle IFN-gamma değerleri, hasta grubunda anlamlı yüksek bulunamamış olabilir.

Thembre ve arkadaşları da, bizim çalışmamıza benzer şekilde, grup 1 'deki serum sitokin konsantrasyonu, total hastalık süresi ile karşılaştırıldığında serum IL-2, IL-10 ve IL-13 toplam hastalık süresi ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlar (249). IFN-gamma değerleriyle hastalık süresi arasında ise korelasyon analizi yapmamışlar. Yine grup 1 'deki hastalarda vücut tutulum yüzdesi ile serum sitokinleri arasında korelasyon saptanmamış. Ayrıca, tedavi edilmemiş aktif ve stabil vitiligo hastaları arasında serum sitokin konsantrasyonu ile vücut yüzey alanı yüzdesi arasında herhangi bir korelasyon bulunamamış.

Başak ve arkadaşlarının çalışmasında ise IL-10 ve IFN-gamma serum seviyeleri etkilenen vücut yüzdesi ile korele bulunmamış, fakat bu çalışmada da hastalık yaygınlığını belirlemek için VASI skorlaması değil, Thembre ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi vücut- el ünitesi yüzdesi kullanılmış (255).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundan aldığımız serum örneklerinden TSH, T4 ve tiroid otoantikörleri da çalıştık, fakat hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptayamadık.

Vrijman ve arkadaşlarının vitiligonun otoimmün tiroid patolojileriyle birlikteliği konusunda yaptıkları 1968-2012 yılları arasında yayınlanan 48 makalenin tarandığı bir metaanalizde, vitiligo ile etkilenen hastalarda otoimmün tiroid hastalığı prevalansının% 14.3 olduğu, tiroid spesifik antikörlerin (anti tiroglobulin (Tg), anti-tiroidin peroksidaz ve anti-tirotropin reseptörü (TSHR) % 20.8'inde saptandığını bildirmişlerdir (259). Vitiligonun otoimmün tiroid patolojileri ile birlikteliği bilinen bir durum olmasına karşın, muhtelemelen örneklem sayımız az olduğu için bu bilgiyi verilemizle destekleyemedik.

Kasumagic- Haliloviç ve arkadaşlarının bizim çalışmamıza benzer şekilde 40 sağlıklı kontrol ve 40 vitiligo hastasında yaptıkları bir çalışmada, hasta grubunda 7 kişide (%17), kontrol grubunda 2 kişide (%5) ANA +' liği saptamışlar ve bu farkı önemsiz kabul etmişler (260). ANA'nın rutin klinik uygulamada sınırlı bir tanı aracı olduğunu düşünmüşler.

Farrokhi ve arkadaşlarının 55 vitiligolu hasta ve 60 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada ise, ANA+ liği hasta grubunda %7,3, kontrol grubunda ise %1.7 oranında saptanmış ve bu oranların farklılığı önemsiz olarak kabul edilmiş (84).

Bizim çalışmamızda da, serum ANA (+)'liği, bir otoimmünite göstergesi olduğundan değerlendirildi, fakat iki grupta da aynı oranda (%12) pozitiflik saptandı ve immünolojik bir belirteç olarak kabul edilemeyeceği düşünüldü.

Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuvar olaylar sonucunda artmış olan sitokinlerin, başlıca IL-6'nın etkisi ile, en çok karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Bunlar arasında, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), haptoglobin, komplemanlar, serüloplazmin, ferritin ve serum amiloid A sayılabilir. Akut faz proteinlerinden serüloplazmin inflamatuvar uyarıyla %50 artarken, CRP binlerce kat yükselebilir. CRP, hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar etki gösterir. Hangi etkinin daha baskın olduğu bilinmemektedir. İnflamatuvar etkileri arasında makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerin, IL-6 reseptörünün ve doku faktörünün salgılanmasını arttırması sayılabilir. Bu etkileri ile CRP doku hasarını arttırabilir. CRP 'nin antiinflamatuvar etkisi de vardır. CRP antiinflamatuvar etkisini esas olarak nötrofillerin damar duvarına adezyonunu azaltıp inflamasyon bölgesine geçişini azaltarak yapar. CRP aynı zamanda hücrelerin apoptozunda da rol oynayıp, antiinflamatuvar etki gösterir. CRP eksikliğinde apoptozda bozukluk olup, otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği de ileri sürülmüştür (261). Biz de bu bilgilerden yola çıkarak vitiligo seyri sırasında CRP'nin kan düzeyinde hasta ve kontrol grubunda farklılık olup olmadığına baktık, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. CRP birçok enfeksiyöz patolojiden de etkilenebileceği için, diğer metabolik ve dermatolojik hastalıkları hasta ve kontrol grubunu seçerken dışlamış olsak da, klinik bulgu vermeyen enfeksiyöz hastalıkları tam olarak dışlayamamış olabiliriz. Aynı zamanda örneklem sayımız da, hipotezimizi doğrulamak için yetersiz kalmış olabilir. Literatürde vitiligo ile diğer birçok serum parametresinin ilişkisiyle ilgili yapılmış pek çok çalışma mevcut fakat CRP düzeyi ve vitiligo ilişkisini araştıran bir çalışma henüz mevcut değil. Bu nedenle daha geniş bir örneklem alınarak ve CRP'yi etkileyebilecek diğer patolojiler dışlanarak, bir çalışma düzenlenebilir.

6. SONUÇLAR

Vitiligolu hastalarda, proinflamatuvar IFN-gamma ve anti-inflamatuvar IL-10 sitokin serum seviyelerini, bu seviyelerin hastalık süresiyle ilişkili olarak değişip değişmediğini, yine bu sitokinlerin artış ya da azalışının birbiriyle korelasyon gösterip göstermediğini ve IFN-gamma/ IL-10 oranıyla hastalığın aktivitesi ve yaygınlığı arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi ve bu oranın vitiligo için immünolojik bir marker olarak kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla yaptığımız bu çalışmada, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen, IFN-gamma değerinin kontrol grubuna göre yüksek, IL-10 değerinin ise kontrol grubuna göre düşük olduğunu bulduk. IFN-gamma'nın hastalık süresi ile ilişkili olmadığını fakat IL-10'un hastalık süresi uzadıkça, azaldığını bulduk. IFN-gamma / IL-10 oranının ise, beklediğimizin aksine hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkili olmadığı sonucuna vardık. Çalışmamızda en çok dikkatimizi çeken sonuç ise, hastalığın aktif döneminde IL-10 seviyesinin, stabil döneme göre anlamlı derecede yüksek bulunmasıydı. Bu durum, IL-10'un serum seviyesinin, otoimmün süreçte, sitokinin antiinflamatuvar mı, proinflamatuvar mı davranacağını belirlemede önemli olduğunu destekler nitelikteydi. Bir diğer dikkat çekici sonuç da, yaygın tutulumu olan hastalarda, daha sınırlı tutulumu olan hastalara kıyasla, IL-10 seviyelerinin daha yüksek saptanmasıydı. Bu sonuç, yüksek sitokin seviyelerinin, melanosit hasarının daha geniş alanlarda gözlenmesine neden olduğunu ve vitiligo patogenezinde otoimmün sürecin önemli derecede katkısı olduğunu göstermiştir.

Çalışmamıza, Mart- Kasım ayı aralığında sınırlı bir dönemde hasta aldığımızdan, üçüncü basamak sağlık kuruluşu olmamızdan dolayı vitiligo hastalarının birçoğunun

bize başvurusundan önce, yakın zamanda tedavi seçeneklerini deneyerek gelmiş ve bu nedenle çalışmaya dahil edilememiş olmasından dolayı; aynı zamanda eşlik eden diğer komoborditesi olan hastaları, sitokin seviyelerini etkileyebileceği için çalışma dışı bırakmak zorunda kaldığımızdan dolayı hedeflediğimiz hasta sayısına ulaşamadık. Örneklem sayımız az olduğu içinde, bulduğumuz değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunamamış olabilir. Literatürde bizim çalışmamıza benzer sonuçlar olmasına karşın, farklı sonuçlar da vardır, bu nedenle daha geniş hasta ve kontrol grubuyla, yapılan analizler tekrarlanmalıdır.

CRP seviyelerinin, vitiligo hastalarında yüksek olup olmadığıyla ilgili, bizim çalışmamız dışında başka çalışma mevcut değildir. İnflamatuvar sürecin bir göstergesi olmasından dolayı, otoimmün mekanizmaların ön planda olduğu vitiligo olgularında, bizim çalışmamızda örneklem sayımız muhtemelen az olduğundan dolayı anlamlı sonuç elde edememiş olsak da, daha geniş hasta serilerinde ilerideki çalışmalarda değerlendirilmesi de, önerilerimizden bir diğeridir.

KAYNAKLAR

1. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K et al. USA, McGraw-Hill, 2003; 836-881.
2. Baransü O. Pigmentasyon bozuklukları. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH ve ark. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1994; 557-559.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Disorders of melanin pigmentation. Dermatology'de. Berlin, Springer Verlag, 2000; 1013-1042.
4. Spielvogel RL, Kantor GR. Pigmentary disorders of the skin. Lever's Histopathology of the Skin. Editor in Chief, Elder D. Ed. Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson Jr B. Philadelphia, Lippincott Raven, 1997; 619-623.
5. Hearing VJ. Biochemical control of melanogenesis and melanosomal organization. J Investig Dermatol Symp Proc. 1999; 4(1): 24-28.
6. Bleehen SS, Anstey AV. Disorders of Skin Colour. Rook's Textbook of Dermatology. Editors Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Seventh Edition. Blackwell Publishing, 2004. Volume 2. pp 39.53-7.
7. Kovacs SO. Vitiligo. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 647-666.
8. Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. Pediatric Dermatol. 1997; 60: 239-244.
9. Hann SK, Nordlund J. Vitiligo. Oxford, Blackwell Science, 2000.
10. Arıcan Ö, Koç K, Kutluk R, Ersoy L. Vitiligolu hastalarda serum vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri. T Klin Dermatoloji 2003; 13: 4-10.
11. Rebat M, Sumayah J. Vitiligo. In: Fitzpatrick, ed. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw Hill 2008. 616-22.
12. Liu JB, Li M, Yang S et al. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. Clin Exp Dermatol., 2005; 30(4): 327-331.
13. Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. Arch Dermatol. 1993; 129(8): 994-998.

14. Arıcan Ö, Koç K, Ersoy L. Türk popülasyonunda vitiligo. XVIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Poster kitabı, Antalya, 2000; 1-119.
15. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res.* 2003; 16(3): 208-214.
16. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *J Dermatol Sci.* 2006; 41(1): 3-10.
17. Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2005 Aug; 18(4): 300-305.
18. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet.* 1994; 55(5): 981-990.
19. Huggins RH, Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat,* 2005; 14(4): 137-42, 144-45.
20. Zamani M, Spaepen M, Sghar SS et al. Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. *Br J Dermatol,* 2001; 145(1): 90-94.
21. Ando I, Chi HI, Nakagawa H, Otsuka F. Difference in clinical features and HLA antigens between familial and non-familial vitiligo of non-segmental type. *Br J Dermatol,* 1993; 129(4): 408-410.
22. Finco O, Cuccia M, Martinetti M et al. Age of onset in vitiligo: relationship with HLA supratypes. *Clin Genet,* 1991; 39(1): 48-54.
23. Ortonne J-P. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna JL, Jorrizzo JL RR, ed. *Dermatology.* New York: Mosby 2008. 913–38.
24. Deng GY, Muir A, Maclaren NK, She JX. Association of LMP2 and LMP7 genes within the major histocompatibility complex with insulin-dependent diabetes mellitus: population and family studies. *Am J Hum Genet,* 1995; 56(2): 528-534.

25. Prahald S, Kingsbury DJ, Griffin TA et al. Polymorphism in the MHC-encoded LMP7 gene: association with JRA without functional significance for immunoproteasome assembly. *J Rheumatol*, 2001; 28(10): 2320-2325.
26. Castanet J, Ortonne JP. Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997; 15(6): 845-851.
27. Le Poole IC, Sarangarajan R, Zhao Y, Stennett LS, Brown TL, Sheth P, Miki T, Boissy RE. 'VIT1', a novel gene associated with vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2001; 14(6): 475-484.
28. Casp CB, She JX, McCormack WT. Genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility. *Pigment Cell Res*. 2002 Feb; 15(1): 62-66.
29. Denli Y ve ark. Vitiligo. In: Tüzün Y, Gürer MA, Oğuz O AV, ed. *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2008. 1465–73.
30. Şendur N. Çocuklarda vitiligo. In: I. Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri. 2004. 17–24.
31. Taïeb A. Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res* 2000;13 Suppl 8:41–7.
32. Tobin DJ ve ark. Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo. *J Pathol* 2000;191:407–16.
33. Gauthier Y ve ark. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res* 2003;16:322–32.
34. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:647–66; quiz 667–8.
35. Laties A, Lemer A. Iris colour and relationship of tyrosinase activity to adrenergic innervation. *Nature* 1975;255:152–3.
36. Chanco-Turner ML, Lerner AB. Physiologic changes in vitiligo. *Arch Dermatol* 1965;91:390–6.
37. Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, et al. Increased monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1996;288:14–8.

38. Morohashi M, Hashimoto K, Goodman TF, et al. Ultrastructural studies of vitiligo, Vogt-Koyanagi syndrome, and incontinentia pigmenti achromians. *Arch Dermatol* 1977;113:755–66.
39. Breathnach AS, Bor S, Wyllie LM. Electron microscopy of peripheral nerve terminals and marginal melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1966;47:125–40.
40. Al'Abadie M ve ark. Abstracts from the 19th annual meeting of the Society for Cutaneous Ultrastructural Research. Lyon, France, 17-19 September 1992. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:284–304.
41. Gokhale BB, Mehta LN. Histopathology of vitiliginous skin. *Int J Dermatol* 1983;22:477–80.
42. Al'Abadie MS, Warren MA, Bleehe SS, et al. Morphologic observations on the dermal nerves in vitiligo: an ultrastructural study. *Int J Dermatol* 1995;34:837–40.
43. Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991;97:1081–5.
44. Abdel Nasser, M.B. HG and CEO. Evidence of Primary involvement of Keratinocytes in Vitiligo. *Archives of Dermatological Research* 1991;283:19– 70.
45. Abdel-Naser MB, Krüger-Krasagakes S, Krasagakis K, et al. Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994;7:1–8.
46. Graham DG, Tiffany SM, Bell WR, et al. Autoxidation versus covalent binding of quinones as the mechanism of toxicity of dopamine, 6- hydroxydopamine, and related compounds toward C1300 neuroblastoma cells in vitro. *Mol Pharmacol* 1978;14:644–53.
47. Rotman A, Daly JW, Creveling CR. Oxygen-dependent reaction of 6- hydroxydopamine, 5,6-dihydroxytryptamine, and related compounds with proteins in vitro: a model for cytotoxicity. *Mol Pharmacol* 1976;12:887–99.
48. Morrone A, Picardo M, de Luca C, et al. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res* 1992;5:65–9.

49. Schallreuter-Wood KU, Wood JM. Catecholamines in vitiligo. *Dermatology* 1996;192:191–2.
50. Salzer BA, Schallreuter KU. Investigation of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with impaired catecholamine metabolism. *Dermatology* 1995;190:109–15.
51. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Smit NP, et al. Catechol-O-methyltransferase in vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1994;286:81–6.
52. Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, et al. Increased in vitro expression of beta 2-adrenoceptors in differentiating lesional keratinocytes of vitiligo patients. *Arch Dermatol Res* 1993;285:216–20.
53. Shelley WB, Ohman S. Epinephrine induction of white hair in ACI rats. *J Invest Dermatol* 1969;53:155–8.
54. Jacobowitz DM, Laties AM. Direct adrenergic innervation of a teleost melanophore. *Anat Rec* 1968;162:501–4.
55. Schallreuter KU, Wood JM, Ziegler I, et al. Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta* 1994;1226:181–92.
56. Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Pals S et al. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. *Lab Invest*, 2001; 81(8): 1061-1067.
57. Arıcan Ö. Vitiligo patogenezinde immünitinin rolü. *Dermatose*, 2006; 1: 33- 37.
58. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert Rev Mol Med*, 2001: 1-22.
59. Rocha IM, Oliveira LJ, De Castro LC et al. Recognition of melanoma cell antigens with antibodies present in sera from patients with vitiligo. *Int J Dermatol*, 2000; 39(11): 840-843.

60. Van Der Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C et al. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients: Destruction of melanocytes is associated with the predominant presence of CLA⁺T cells at the perilesional site. *Lab Invest*, 2000; 80: 1299-1309.
61. Badri AM, Todd PM, Garioch JJ et al. An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol*, 1993; 170(2): 149-155.
62. Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P et al. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med*, 1998; 188: 1203-1208.
63. Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schittek B, Knauss-Scherwitz E, Stevanovic S, Rammensee HG, Garbe C. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol*. 2001; 116(6): 891-897.
64. Le Poole IC, Wankowicz-Kalinska A, Van den Wijngaard RM, Nickoloff BJ, Das PK. Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004; 9(1): 68- 72.
65. Abdel-Naser MB, Kruger-Krasagakes S, Krasagakis K, Gollnick H, Abdel-Fattah A, Orfanos CE. Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo. *Pigment Cell Res*. 1994 Feb; 7(1): 1-8.
66. Caixia T, Hongwen F, Xiran L. Levels of soluble interleukin-2 receptor in the sera and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci*. 1999; 21(1): 59-62.
67. Yeo UC, Yang YS, Park KB, Sung HT, Jung SY, Lee ES, Shin MH. Serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in vitiligo patients. *J Dermatol Sci*. 1999; 19(3): 182-188.
68. Yu HS, Chang KL, Yu CL, Li HF, Wu MT, Wu CS, Wu CS. Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-alpha, and IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1997; 108(4): 527-529.

69. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol.* 1996; 148(4): 1219-1228.
70. Das PK. A symbiotic concept of autoimmunity and tumour immunity: Lessons from vitiligo. *Trends Immunol*, 2001; 22: 130.
71. Le Poole IC, Das PK, Van den Wijngaard RM et al. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol*, 1993; 2(4): 145-153.
72. Abdel-Naser MB, Ludwig WD, Gollnick H, Orfanos CE. Nonsegmental vitiligo: decrease of the CD45RA+ T-cell subset and evidence for peripheral T-cell activation. *Int J Dermatol*, 1992; 31(5): 321-326.
73. Al Badri AM, Foulis AK, Todd PM, Gariouch JJ, Gudgeon JE, Stewart DG, Gracie JA, Goudie RB. Abnormal expression of MHC class II and ICAM-1 by melanocytes in vitiligo. *J Pathol.* 1993; 169(2): 203-206.
74. Zheng RQ, Abney ER, Grubeck-Loebenstien B, Dayan C, Maini RN, Feldmann M. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-3 on human thyroid epithelial cells in Graves' and Hashimoto's diseases. *J Autoimmun.* 1990; 3(6): 727-736.
75. Harning R, Cui J, Bystryn JC. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991; 97(6): 1078-1080.
76. Gilhar A, Zelickson B, Ulman Y, Etzioni A. In vivo destruction of melanocytes by the IgG fraction of serum from patients with vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1995; 105(5): 683-686.
77. Önarslan G, Ersoy L. Vitiligolu hastalarda immunperoksidaz yöntemle IgG ve C3 birikiminin araştırılması. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi.* 1991; 25: 97-102.
78. Yu HS, Kao CH, Yu CL. Coexistence and relationship of antikeratinocyte and antimelanocyte antibodies in patients with non-segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1993; 100(6): 823-828.

79. Yi YL, Yu CH, Yu HS. IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo patients induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and increase in interleukin-8 release by melanocytes. *J Invest Dermatol*, 2000; 115: 969-973.
80. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: auto-immunity and immune responses. *Int J Dermatol*, 2006; 45(5): 583-590.
81. Kemp EH, Gawkrödger DJ, MacNeil S et al. Detection of tyrosinase autoantibodies in patients with vitiligo using 35S-labeled recombinant human tyrosinase in a radioimmunoassay. *J Invest Dermatol*, 1997; 109(1): 69-73.
82. Fishman P, Merimski O, Baharav E, Shoenfeld Y. Autoantibodies to tyrosinase: the bridge between melanoma and vitiligo. *Cancer*, 1997; 79(8): 1461-1464.
83. Kemp EH, Waterman EA, Hawes BE, O'Neill K, Gottumukkala RV, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Watson PF. The melanin-concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibody responses in vitiligo. *J Clin Invest*, 2002; 109(7): 923-930.
84. Farrokhi S, Hojjat-Farsangi M, Noohpishah MK et al. Assessment of the immune system in 55 Iranian patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005; 19(6): 706-711.
85. Venneker GT, Westerhof W, de Vries IJ et al. Molecular heterogeneity of the fourth component of complement (C4) and its genes in vitiligo. *J Invest Dermatol*, 1992; 99(6): 853-858.
86. Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo: Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2001; 2: 167- 181.
87. Mandry RC, Ortiz LJ, Lugo-Somolinos A, Sanchez JL. Organ-specific autoantibodies in vitiligo patients and their relatives. *Int J Dermatol*, 1996; 35(1): 18-21.
88. Cui J, Arita Y, Bystryjn JC. Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol*, 1993; 100(6): 812-815.

89. Van den Wijngaard RM, Aten J, Scheepmaker A, Le Poole IC, Tigges AJ, Westerhof W, Das PK. Expression and modulation of apoptosis regulatory molecules in human melanocytes: significance in vitiligo. *Br J Dermatol*, 2000; 143(3): 573-581.
90. Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res*, 2003; 16(2): 90-100.
91. Bystryń JC. Immune mechanisms in vitiligo. *Clin Dermatol*, 1997; 15(6): 853 - 861.
92. Arıcan Ö,Şaşmaz S,Çetinkaya A.Vitiligo tip ve progresyonunda tiroid hormonlarının rolü. *Türkderm*, 2003; 37: 269-273.
93. Somorin AO, Krahn PM. Vitiligo: A study of 122 cases. *Ann Saudi Med*, 1997; 17(1): 125-127.
94. Baker JR Jr. Immunologic aspects of endocrine diseases. *JAMA*, 1992; 268(20): 2899-2903.
95. Riley WJ. Autoimmune polyglandular syndromes. *Horm Res*, 1992; 38(2): 9 -15.
96. Austin LM, Boissy RE, Jacobson BS, Smyth JR Jr. The detection of melanocyte autoantibodies in the Smyth chicken model for vitiligo. *Clin Immunol Immunopathol*, 1992; 64(2): 112-120.
97. Sreekumar GP, Erf GF, Smyth JR Jr. 5-azacytidine treatment induces autoimmune vitiligo in parental control strains of the Smyth line chicken model for autoimmune vitiligo. *Clin Immunol Immunopathol*, 1996; 81(2): 136-144.
98. Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. *J Autoimmun*, 2005; 25: 63-68.
99. Karıncaoğlu Y, Doğan G. Vitiligo: Etiyopatogenez, Klinik ve Tedavi. *T Klin Tıp Bilimleri* 2001;21:200-209.
100. Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo: Where do we stand? *Pigment Cell Res* 1993;6: 61-72.

101. Yamamura K, Kamada S, Ito S, et al. Accelerated disappearance of melanocytes in bcl-2-deficient mice. *Cancer Res* 1996;56:3546–50.
102. Van den Wijngaard RM, Aten J, Scheepmaker A, et al. Expression and modulation of apoptosis regulatory molecules in human melanocytes: significance in vitiligo. *Br J Dermatol* 2000;143:573–81.
103. Kitamura R, Tsukamoto K, Harada K, et al. Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF-M. *J Pathol* 2004;202:463–75.
104. Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, et al. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol* 1993;2:145–53.
105. Gauthier Y ve ark. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol* 2003;148:95–101.
106. Cario-André M, Pain C, Gauthier Y, et al. The melanocytorrhagic hypothesis of vitiligo tested on pigmented, stressed, reconstructed epidermis. *Pigment Cell Res* 2007;20:385–93.
107. Silverberg JI, Silverberg NB. Serum homocysteine as a biomarker of vitiligo vulgaris severity: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:445-447.
108. Aktaş E. *Turkiye Klinikleri Dermatol- Special Topics*. 2009;2;1-19.
109. Tjioe M, Gerritsen MJ, Juhlin L. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 369-372.
110. Schallreuter KU. Vitiligo. In Hertl M, Ed. *Autoimmune diseases of the skin. pathogenesis, diagnosis, Management*. Wien: Springer 2005; 367-384.
111. Akar A, Yapar M, Aksakal AB. Vitiligo: Cytomegalovirus associated? *Pigment Cell Res* 2002; 15:134.
112. Antony FC, Marsden RA. Vitiligo in association with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17: 456-468.

113. Bagherani N, Yaghoobi R, Omidian M. Hypothesis: Zinc can be effective in treatment of vitiligo indian journal of dermatology 2011; 56; 5:480-484.
114. Ürün M, Görgülü A, Pişkin S, Arıcan Ö. Vitiligolu Hastaların Psikiyatrik Durumları: Dermatoloji 2013; 4(1): 7-11.
115. Devrim Balaban Ö, Atagün Mİ, Devrimci Özgüven H, Özsan HH. Vitiligolu Hastalarda Psikiyatrik morbidite. Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi: 2011;24:306-313.
116. Erf GF, Bersi TK, Wang X et al. Herpesvirus connection in the expression of autoimmune vitiligo in Smyth line chickens. Pigment Cell Res, 2001; 14(1): 40-46.
117. Boissy RE, Liu YY, Medrano EE, Nordlund JJ. Structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalization in long-term cultures of melanocytes from vitiligo patients. J Invest Dermatol, 1991; 97(3): 395-404.
118. Grimes PE. Diseases of hypopigmentation. Principles and Practice of Dermatology. Ed. Sams Jr WM, Lynch PJ. New York, Churchill & Livingstone Inc, 1999; 843-859.
119. Taieb A. Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. Pigment Cell Res, 2000; 13(8): 41-47.
120. Riordan AT, Nahass GT. Occupational vitiligo following allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis, 1996; 34(5): 371 -372.
121. Barona MI, Arrunategui A, Falabella R, Alzate A. An epidemiologic case-control study in a population with vitiligo. J Am Acad Dermatol, 1995; 33(4): 621-625.
122. Odom RB, James WD, Berger TG. Disturbances of pigmentation. Andrews' Diseases of the Skin. Ed. Odom RB, James WD, Berger TG. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000; 1065-1068.
123. Weedon D. Skin Pathology. Disorders of Pigmentation. Ed. Second Edition, London, Churchill Livingstone, 2002; 321-325.

124. McKee PH, Calonje E, Granter SR. Disorder of hypopigmentation. Pathology of The Skin. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2005; 993-997.
125. Ramirez - Hernandez M, Marras C, Martinez - Escribano JA. Infliximab-induced vitiligo. *Dermatology*, 2005; 210(1): 79 -80.
126. Albert DM, Nordlund JJ, Lerner AB. Ocular abnormalities occurring with vitiligo. *Ophthalmology* 1979;86:1145-60.
127. Cowan CL, Halder RM, Grimes PE, et al. Ocular disturbances in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:17-24.
128. Albert DM, Wagoner MD, Pruett RC, et al. Vitiligo and disorders of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1983;67:153-6.
129. Wagoner MD, Albert DM, Lerner AB, et al. New observations on vitiligo and ocular disease. *Am J Ophthalmol* 1983;96:16-26.
130. Tosti A, Bardazzi F, Tosti G, et al. Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:230-3.
131. Park S, Albert DM, Bologna JL. Ocular manifestations of pigmentary disorders. *Dermatol Clin* 1992;10:609-22
132. Komen L, Graça V. da, et al. Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment: reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo. *British Journal of Dermatology* 2014; doi 10.1111/bjd.13432
133. Nordlund JJ, Lerner AV. Vitiligo. It is important. *Arch Dermatol*, 1982; 118: 5-8.
134. Weedon D. *Skin Pathology. Disorders of Pigmentation*. Ed. Second Edition, London, Churchill Livingstone, 2002; 321-325.
135. Boissy RE. Histology of vitiliginous skin. *Vitiligo*. Ed. Han SK, Nordlund JJ. London, Blackwell Science, 2000; 23.
136. Kumakiri M, Kimura T, Miura Y, Tagawa Y. Vitiligo with an inflammatory erythema in Vogt- Koyanagi-Harada disease: Demonstration of filamentous masses and amyloid deposits. *J Cutan Pathol*, 1982; 9: 258-266.

137. Horn TD, Abanmi A: Analysis of the lymphocytic infiltrate in a case of vitiligo. *Am J Dermatopathol*, 1997; 19: 400-402.
138. Bhawan J Bhutani LK. Keratinocyte damage in vitiligo. *J Cutan Pathol*, 1983; 10: 207-212.
139. Gokhale BB, Mehta LN. Histopathology of vitiliginous skin. *Int J Dermatol*, 1983; 22: 477-480.
140. Bose SK. Absence of Merkel cells in lesional skin. *Int J Dermatol*, 1994; 33: 481-483.
141. McKee PH, Calonje E, Granter SR. Disorder of hypopigmentation. *Pathology of The Skin*. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2005; 993-997.
142. Galadari E, Mehregan AH, Hashimoto K. Ultrastructural study of vitiligo. *Int J Dermatol*, 1993; 32: 269-271.
143. LePoole IC, Vand Den Wijngaard RM, Westerhof W. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: An immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol*, 1993; 100: 816.
144. Morohashi M, Hashimoto K, Goodman TF Jr. Ultrastructural studies of vitiligo. Vogt-Koyanagi syndrome, and incontinentia pigmenti achromians. *Arch Dermatol*, 1977; 113: 755-766.
145. Moellmann G, Klein-Angerer S, Scollay DA. Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol*, 1982; 79: 321-330.
146. Baba M, KarakaşM, Memişoğlu HR. Beyaz lekelerin tanısında algoritmik yaklaşım. *T Klin Dermatoloji*, 2001; 11: 168-173.
147. Arnold HL, Odom RB, James WD. Disturbances of pigmentation. *Andrews' Diseases of the Skin*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990; 991-1007.
148. Kang S, Sober AJ. Disturbances of melanin pigmentation. *Dermatology*. Ed. Mochella SL, Hurley HJ. Philadelphia, WB Saunders Company, 1992; 1442-1474.

149. Levine N. Pigmentary abnormalities. *Pediatric Dermatology*. Ed. Schachner LA, Hanser RC. New York, Churchill Livingstone, 1995; 539-548.
150. Ahkami RN, Schwartz RA. Nevus anemicus. *Dermatology*, 1999; 198(4): 327-329.
151. Njoo MD, Bossuyt PM, Westerhof W. Management of vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in The Netherlands. *Int J Dermatol*. 1999;38(11):866-72.
152. Mandel AS, Haberman HF, Pawlowski D, Goldstein E. Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997;15(6):907-19.
153. Bleehen SS. The treatment of vitiligo with topical corticosteroids. Light and electronmicroscopic studies. *Br J Dermatol*. 1976;94(Supp 12):43-50
154. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(5):262-75.
155. Njoo MD, Spula PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Non surgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta- analysis of the literature. *Arch Dermatol*. 1998; 134 (12): 1532-40.
156. Shaffrali F, Gawkrödger D. Management of vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(8):575-9
157. Kwon HB, Choi Y, Kim HJ, Lee AY. The therapeutic effects of a topical tretinoin and corticosteroid combination for vitiligo: a placebo-controlled, paired-comparison, left-right study. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(4):e63-7
158. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(3):269-73
159. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PG, Glazenburg EJ. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol*. 1999;135(9):1061-6

160. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol.* 2000;39(8):624-7.
161. Radakovic- Fijan S, Fürnsinn- Friedl AM, Hönigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44(5): 814-7.
162. Majid I, Masood Q, Hassan I, Khan D, Chisti M. Childhood vitiligo: response to methylprednisolone oral minipulse therapy and topical fluticasone combination. *Indian J Dermatol.* 2009;54(2):124-7
163. Lee DY, Kim CR, Lee JH, Yang JM. Recent onset vitiligo treated with systemic corticosteroid and topical tacrolimus: Need for early treatment in vitiligo. *J Dermatol.* 2010;37(12):1057-9.
164. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):493-514.
165. Skaehill PA. Tacrolimus in dermatologic disorders. *Ann Pharmacother.* 2001;35(5):582-8.
166. Novak N, Kwiek B, Bieber T. The mode of topical immunomodulators in the immunological network of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(2):160-4
167. Kostovic K, Pasic A. New treatment modalities for vitiligo: focus on topical immunomodulators. *Drugs.* 2005;65(4):447-59
168. Lotti T, Berti S, Moretti S. Vitiligo therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(17):2779-85
169. Plettenberg H, Assmann T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus: immunomodulating treatment for an autoimmune disease. *Arch Dermatol.* 2003;139(5):651-4

170. 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(5):581-5
171. Nordal EJ, Guleng GE, Rønnevig JR. Treatment of vitiligo with narrowband-UVB (TL01) combined with tacrolimus ointment (0.1%) vs. placebo ointment, a randomized right/left double-blind comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1440-3
172. Hui-Lan Y, Xiao-Yan H, Jian-Yong F, Zong-Rong L. Combination of 308-nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(3):354-6
173. Nordlund JJ, Abdel Malek ZA, Boissy RE, Rheins LA. Pigment cell biology: an historical review. *J Invest Dermatol*. 1989;92(4 Suppl):53S-60S
174. Birlea SA, Costin GE, Norris DA. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets*. 2008;9(4):345-5
175. Arca E, Taştan HB, Erbil AH, Sezer E, Koç E, Kurumlu Z. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol*. 2006;33(5):338-43
176. Ada S, Sahin S, Boztepe G, Karaduman A, Kölemen F. No additional affect of topical calcipotriol on narrow- band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005; 21(2): 79-83
177. Goktas EO, Aydin F, Senturk N, Canturk MT, Turanli AY. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(5):553-7.
178. Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(5):261-77
179. Handa S, Pandhi R, Kaur I. Vitiligo: a retrospective comparative analysis of treatment modalities in 500 patients. *J Dermatol*. 2001;28(9):461-6

180. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVA sol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology*. 1998;197(2):167-70
181. Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local khellin and UVA: comparison with systemic PUVA. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(2):180-4
182. Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA. *Eur J Dermatol*. 2001;11(3):225-9
183. Roelandts R. Photo(chemo) therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003;19(1):1-4
184. Schallreuter KU, Chavan B, Rokos H, Hibberts N, Panske A, Wood JM. Decreased phenylalanine uptake and turnover in patients with vitiligo. *Mol Genet Metab*. 2005; 86 (Suppl 1): S27-33.
185. Cormane RH, Siddiqui AH, Westerhof W, Schutgens RB. Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol Res*. 1985;277(2):126- 30.
186. Antoniou C, Schulpis H, Michas T, Katsambas A, Frajis N, Tsagaraki S et al. Vitiligo therapy with oral and topical phenylalanine with UVA exposure. *Int J Dermatol*. 1989;28(8):545-7.
187. Pasricha JS, Khera V. Effect of prolonged treatment with levamisole on vitiligo with limited and slow-spreading disease. *Int J Dermatol*. 1994;33(8):584-7
188. Agarwal S, Ramam M, Sharma VK, Khandpur S, Pal H, Pandey RM. A randomized placebo-controlled double-blind study of levamisole in the treatment of limited and slowly spreading vitiligo. *Br J Dermatol*. 2005; 153 (1): 163-6.
189. Patel K I, Vora S N, Dave J N, Mukhopa. Comparative study of various drug regimens in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1993;59:247-50
190. Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1991;97(6):1081-5.

191. Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, Beazley WD, Peters EM, Marles LK et al. Epidermal H₂O₂ accumulation alters tetrahydrobiopterin (6BH₄) recycling in vitiligo: identification of a general mechanism in regulation of all 6BH₄-dependent processes?. *J Invest Dermatol.* 2001;116(1):167-74
192. Schallreuter KU, Moore J, Behrens-Williams S, Panske A, Harari M. Rapid initiation of repigmentation in vitiligo with Dead Sea climatotherapy in combination with pseudocatalase (PC-KUS). *Int J Dermatol.* 2002;41(8):482-7
193. Patel DC, Evans AV, Hawk JL. Topical pseudocatalase mousse and narrow band UVB phototherapy is not effective for vitiligo: an open, single-centre study. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27(8):641-4
194. Bakis-Petsoglou S, Le Guay JL, Wittal R. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of pseudocatalase cream and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):910-7
195. Ratnam AV, Sastry PB, Satyanarayana BV. Ascorbic acid and melanogenesis. *Br J Dermatol.* 1977; 97 (2): 201-4.
196. Akyol M, Celik VK, Ozcelik S, Polat M, Marufihah M, Atalay A. The effects of vitamin E on the skin lipid peroxidation and the clinical improvement in vitiligo patients treated with PUVA. *Eur J Dermatol.* 2002;12(1):24-6
197. Schallreuter KU, Rokos H. Vitix--a new treatment for vitiligo? *Int J Dermatol.* 2005;44(11):969-70
198. Mohammad A. Vitiligo repigmentation with Anapsos (*Polypodium leucotomos*). *Int J Dermatol.* 1989;28(7):479
199. Szczurko O, Shear N, Taddio A, Boon H. Ginkgo biloba for the treatment of vitiligo vulgaris: an open label pilot clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11:21
200. Dell Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, Venturini M, Ottaviani M, Vidolin AP et al. Antioxidants and narrow band- UVB in the treatment of vitiligo: a double- blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32(6): 631-6.

201. Szczurko O, BoonHS. A systematic review of natural health product treatment for vitiligo. *BMC Dermatol.* 2008;8:2
202. Behl PN. Copper therapy in vitiligo-current status. *Asian Clin Dermatol*,1994;1: 39–41
203. El-mofty A, El-mofty AM, Abdelal H, El-hawary MF. Studies on the mode of action of psoralen derivatives. I. Their effect on copper and glutathione levels in blood and liver. *J Invest Dermatol.* 1959;32(6):645-9
204. Sawicki J, Siddha S, Rosen C. Vitiligo and associated autoimmune disease: retrospective review of 300 patients. *J Cutan Med Surg.* 2012;16(4):261-6
205. Park HH, Lee MH. Serum levels of vitamin B12 and folate in Korean patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(1):66-7
206. Juhlin L, Olsson MJ. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol.* 1997;77(6):460-2
207. Montes LF, Diaz ML, Lajous J, Garcia NJ. Folic acid and vitamin B12 in vitiligo: a nutritional approach. *Cutis.* 1992;50(1):39-42
208. Don P, Iuga A, Dacko A, Hardick K. Treatment of vitiligo with broadband ultraviolet B and vitamins. *Int J Dermatol.* 2006;45(1):63-5.
209. Yasar A, Gunduz K, Onur E, Calkan M. Serum homocysteine, vitamin B12, folic acid levels and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism in vitiligo. *Dis Markers.* 2012;33(2):85-9
210. Bagherani N, Yaghoobi R, Omidian M. Hypothesis: zinc can be effective in treatment of vitiligo. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):480-4
211. Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, Slominski A, Ellassiuty YE, Kemp EH et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else?. *Exp Dermatol.* 2008;17(2):139-40; discussion 141-60

212. 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(10):731-7.
213. Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G, Carratú L, Prota G Activation of mammalian tyrosinase by ferrous ions. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1033(3):256-60
214. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Original article title: "Comparison of therapeutic efficacy of topical corticosteroid and oral zinc sulfate-topical corticosteroid combination in the treatment of vitiligo patients: a clinical trial". *BMC Dermatol.* 2011;11:7
215. Shameer P, Prasad PV, Kaviarasan PK. Serum zinc level in vitiligo: a case control study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71(3):206-7
216. Gonul M, Cakmak SK, Soylu S, Kilic A, Gul U. Serum vitamin B12, folate, ferritin and iron levels in Turkish patients with vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(4):448
217. Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Köbner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol.* 1999;135(4):407-13
218. Sauk JJ Jr, white JG, Witkop CJ Jr. Influence of prostaglandins E1, E2, and arachidonate on melanosomes in melanocytes and keratinocytes of anagen hair bulbs in vitro. *J Invest Dermatol.* 1975;64(5):332-7
219. Namazi MR. Ultraviolet light exerts a major part of its therapeutic efficacy against vitiligo by production of prostaglandin E2. *Dermatology.* 2008;217(2):149
220. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Topical prostaglandin analog (PGE2) in vitiligo--a preliminary study. *Int J Dermatol.* 2002;41(12):942-5
221. Kapoor R, Phiske MM, Jerajani HR. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009;160(4):861-3
222. Pal P, Mallick S, Mandal SK, Das M, Dutta AK, Datta PK et al. A human placental extract: in vivo and in vitro assessments of its melanocyte growth and pigment-inducing activities. *Int J Dermatol.* 2002;41(11):760-7.

223. Mandal SK, Mullick S, Datta PK. Mitogenic and melanogenic activity of human placental protein/peptides on melanoma cells. *Curr Sci.* 2000;1552–1556
224. Zhao D, Li Y, Wang P, Zhou M, Guan C, Wei X et al. Melagenine modulates proliferation and differentiation of melanoblasts. *Int J Mol Med.* 2008;22 (2): 193-7.
225. Xu AE, Wei XD. Topical melagenine for repigmentation in twenty-two child patients with vitiligo on the scalp. *Chin Med J.* 2004;117(2):199-201
226. Turanlı AY. Vitiligo Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2(1):27-38
227. Hariharan V, Klarquist J, Reust MJ, Koshoffer A, McKee MD, Boissy RE et al. Monobenzyl ether of hydroquinone and 4-tertiary butyl phenol activate markedly different physiological responses in melanocytes: relevance to skin depigmentation. *J Invest Dermatol.* 2010;130(1):211-20
228. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(5 Pt 1):760-9
229. Mosher DB, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Monobenzylether of hydroquinone. A retrospective study of treatment of 18 vitiligo patients and a review of the literature. *Br J Dermatol.* 1977;97(6):669-79
230. Rao J, Fitzpatrick RE. Use of the Q-switched 755-nm alexandrite laser to treat recalcitrant pigment after depigmentation therapy for vitiligo. *Dermatol Surg.* 2004;30(7):1043-5
231. Westerhof W, Boersma B. The minigrafting test for vitiligo: detection of stable lesions for melanocyte transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(6):1061-2
232. Garg G, Thami GP. Micropigmentation: tattooing for medical purposes. *Dermatol Surg.* 2005;31(8 Pt 1):928-31
233. Halder RM, Pham HN, Breadon JY, Johnson BA. Micropigmentation for the treatment of vitiligo. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15(10):1092-8

234. Singh AK, Karki D. Micropigmentation: tattooing for the treatment of lip vitiligo. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(6):988-91
235. Ongenaes K, Dierckxsens L, Brochez L, van Geel N, Naeyaert JM. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology*. 2005;210(4):279-85
236. Kaliyadan F, Kumar A. Camouflage for patients with vitiligo. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(1):8-15
237. Papadopoulos L, Bor R, Legg C. Coping with the disfiguring effects of vitiligo: a preliminary investigation into the effects of cognitive-behavioral therapy. *Br. J Med Psychol*. 1999; 72(Pt 3): 385-96.
238. Osman AM, Elkordufani Y, Abdullah MA. The psychological impact of vitiligo in adult Sudanese patients. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2009;12(4):284-6
239. Laddha NC, Dwivedi M, Begum R. Increased Tumor Necrosis Factor (TNF)- α and its promoter polymorphisms correlate with disease progression and higher susceptibility towards vitiligo. *PLoS One*. 2012;7(12):e52298
240. Simón JA, Burgos-Vargas R. Vitiligo improvement in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Dermatology*. 2008;216(3):234-5.
241. Wakkee M, Assen YJ, Thio HB, Neumann HA. Repigmentation of vitiligo during efalizumab. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2 Suppl 1):57-8
242. Song X, Xu A, Pan W, Wallin B, Kivlin R, Lu S et al. Minocycline protects melanocytes against H₂O₂-induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. *Int J Mol Med*. 2008;22(1):9-16
243. Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo—a preliminary study. *Dermatol Ther*. 2010; 23(3):305-7.
244. Radmanesh M, Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(3):151-3

245. Dogra S, Kumar B. Repigmentation in vitiligo universalis: role of melanocyte density, disease duration, and melanocytic reservoir *Dermatol Online J*. 2005;11(3):3
246. Ala Y, Pasha MK, Rao RN et al. Association of IFN- γ : IL-10 Cytokine Ratio with Nonsegmental Vitiligo Pathogenesis. Hindawi Publishing Corporation *Autoimmune Diseases* 2015, Article ID 42349010.1155/2015/42349
247. Dwivedi M, Laddha NC, Shah K et al. Involvement of Interferon-Gamma Genetic Variants and Intercellular Adhesion Molecule-1 in Onset and Progression of Generalized Vitiligo. *Journal of Interferon & cytokine research*, Volume 33, Number 11, 2013,doi: 10.1089/jir.2012.0171
248. Singh S et al, Serum concentration of IL-6, IL-2, TNF- α , and IFN γ in Vitiligo patients. *Indian J Dermatol*. 2012 Jan-Feb; 57(1): 12–1, doi: 10.4103/0019-5154.9266
249. Tembhre MJ, Sharma VK, Sharma A, Chattopadhyay P, Gupta S. T helper and regulatory T cell cytokine profile in active, stable and narrow band ultraviolet B treated generalized vitiligo. *Clinica Chimica Acta* 424 (2013) 27–32
250. Mitra S, De Sarkar S, Pradhan A, Pati AK, Pradhan R, Mondal D, Sen S, Ghosh A, Chatterjee S, Chatterjee M., Levels of oxidative damage and proinflammatory cytokines are enhanced in patients with active vitiligo. 2017 Dec;51(11-12):986-994. doi: 10.1080/10715762.2017.1402303.
251. Shi F, Erf FG, IFN-gamma, IL-21 and IL-10 co-expression in evolving autoimmune vitiligo lesions of Smyth line chickens, *J Invest Dermatol*. 2012 March; 132(3 0 1): 642–649. doi:10.1038/jid.2011.377.
252. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry JE, Hunter JA, Turka LA, A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8+ T cell accumulation in the skin, *J Invest Dermatol*. 2012 July; 132(7): 1869–1876. doi:10.1038/jid.2011.463.
253. Yang L, Wei Y, Sun Y, Shi W, Yang J, Zhu L, Li M, Interferon-gamma Inhibits Melanogenesis and Induces Apoptosis in Melanocytes: A Pivotal Role of CD8+ Cytotoxic T Lymphocytes in Vitiligo, *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 664–670

254. Grimes P, Morris R et al., Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines, doi.org/10.1016/j.jaad.2003.12.031
255. Basak PY, Adiloglu AK, Ceyhan AM, et al. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(2):256–60.
256. Aydıngöz IE, Kanmaz-Özer M, Gedikbaşı A, Vural P, Doğru-Abbasoğlu S, Uysal M., The combination of tumour necrosis factor- α -308A and interleukin-10 -1082G gene polymorphisms and increased serum levels of related cytokines: susceptibility to vitiligo, *Clin Exp Dermatol*. 2015 Jan;40(1):71-7. doi: 10.1111/ced.12446. Epub 2014 Oct 4.
257. Levings MK, Bacchetta R, Schulz U, Roncarolo MG, The role of IL-10 and TGF-beta in the differentiation and effector function of T regulatory cells, *Int Arch Allergy Immunol*. 2002 Dec;129(4):263-76.
258. Taher ZA, Lauzon G, Maguiness S, Dytoc MT, Analysis of interleukin-10 levels in lesions of vitiligo following treatment with topical tacrolimus, *British Journal of Dermatology*, 2006, DOI 10.1111/j.1365-2133.2009.09217.x
259. 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. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11198.x
260. Kasumagic-Halilovic E, Ovcina-Kurtovic N, Jukic T, Karamehic J, Begovic B, Samardzic S, Vitiligo and autoimmunity. *Med Arch*. 2013;67(2):91-3.
261. Gershov D, Kim S, Brot N, et al. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: Implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192: 1353-64.

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. GÖzde Emel GÖKÇEK'e ait "Viteligo Tanılı Hastalarda IFN-GAMMA/ IL-10 Oranının Hastalık Aktivitesi ve Yaygınlığı İle İlişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Dermatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:../../.....

Başkan :.....

Üye :

Üye :