

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**VİTİLİGOLU HASTALARDA İŞİTSEL BEYİN SAPI UYARILMIŞ
POTANSİYELLERİ, TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE TİROİD
OTOANTİKOR DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

DR. İlhan ÇEÇEN
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ömer ÇALKA

VAN – 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince geniş bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve tez konum olan “Vitiligolu Hastalarda İşitsel Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyelleri, Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid Otoantikör Düzeylerinin İncelenmesi” isimli çalışmamda her türlü desteği veren hocalarım;

Doç. Dr. Ömer ÇALKA ‘ya, **Doç. Dr. Necmettin AKDENİZ** ‘e, **Yrd. Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ** ‘a ve **Yrd. Doç. Dr. Serap Güneş BİLGİLİ** ‘ye,

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam;

Yrd. Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ ‘a

Hastaların BAEP incelemelerini değerlendiren ve yorumlayan Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi;

Doç. Dr. Temel TOMBUL ‘a

Verilerin değerlendirilmesindeki yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi

Doç. Dr. Sıddık KESKİN ‘e,

Araştırma görevlisi çalışma arkadaşlarım **Dr. Sıraç AKTAR** ‘a, **Dr. Serhat ÖZDEMİR** ‘e, **Dr. Yuhanize TAŞ DEMİRCAN** ‘a, **Dr. Sevda ÖNDER** ‘e, çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen servis sorumlu başhemşiremiz **Eylem YÜZKAT** ‘a ve diğer tüm bölüm çalışanlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR.....	VII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
TANIM.....	2
TARİHÇE	2
EPİDEMİYOLOJİ.....	3
ETİYOLOGİ.....	4
1. GENETİK HİPOTEZ	4
2. OTOİMMÜN HİPOTEZ	5
3. NÖRAL HİPOTEZ.....	9
4. SELF DESTRÜKSİYON HİPOTEZİ (OTOSİTOTOKSİK) ve OKSİDATİF STRES	10
5. BÜYÜME FAKTÖRÜ DEFEKTİ HİPOTEZİ.....	11
6. VİTİLİGODA ENFEKSİYONLAR	12
7. KONVERJANS (YAKINSAMA) TEORİSİ.....	12
KLİNİK BULGULAR.....	13
KLİNİK TİPLER	14
PRESİPİTAN FAKTÖRLER.....	16
KLİNİK VARYANTLAR	16
EŞLİK EDEN HASTALIKLAR.....	17
TİROİD HASTALIKLARIYLA BİRLİKTELİK	17
ODYOLOJİK ANOMALİLER	18
OKÜLER ANOMALİLER.....	18
VİTİLİGONUN PSİKİYATRİK YÖNÜ.....	19
HİSTOPATOLOJİ	19
PROGNOZ VE SEYİR.....	20
AYIRICI TANI.....	20
Nevüs depigmentozus	20
Piebaldizm.....	21

Vogt Koyanagi Harada Sendromu	21
Waardenburg sendromu (WS).....	21
İto 'nun Hipomelanozu	22
Tüberoskleroz (TS)	22
Tinea Versicolor.....	22
Lepra	23
Pityriasis Alba.....	23
Postinflamatuvar Hipopigmentasyon	23
Sifiliz.....	23
Mikozis Fungoides	24
İdiyopatik Guttat Hipomelanozis	24
TEDAVİ.....	24
MEDİKAL TEDAVİLER.....	25
1) NUTRİSYONEL TEDAVİ.....	25
2) BAKIR	25
3) SİYANOKOBALAMİN VE FOLİK ASİTİN ROLÜ	26
4) DİĞER VİTAMİNLER VE ESER ELEMENTLER	27
5) GÜN PERDELERİ.....	27
6) KAMUFLAJ	27
7) KORTİKOSTEROİDLER	28
8) TAKROLİMUS VE PİMEKROLİMUS.....	28
9) KALSİPOTRİOL	29
10) FOTOTERAPİ VE FOTOKEMOTERAPİ.....	30
10 a) YAN ETKİLER	32
10 b) TOPİKAL PUVA	32
10 c) PUVASOL (Psoralen + Doğal Güneş ışığı)	33
10 d) KHELLİN + UVA.....	33
11) EXCİMER LAZER.....	33
CERRAHİ TEDAVİLER	34
1) Kültürü Yapılmamış Epidermal Süspansiyonlar	34
2) Emme Bülü Epidermal Graftler.....	35
3) Split Thickness Graftler	35
4) Mini Graftleme ve Punch Graftleme	35
5) İnvitro Melanosit Kültürü Süspansiyonları.....	36

DEPİGMENTASYON TEDAVİLERİ.....	36
BEYİN SAPI İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLERİ (BAEP)	38
MATERYAL VE METOD.....	41
BAEP TESTİNİN YAPILIŞI.....	42
BULGULAR.....	45
TARTIŞMA	56
SONUÇ.....	67
ÖZET	68
ABSTRACT.....	70
KAYNAKLAR	72

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Vitiligoda otoantikorların çeşitli çalışmalarda hedef aldığı antijenler.....	7
Tablo 2. Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	49
Tablo 3. Cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	50
Tablo 4. Hasta grubunda özellikler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları	51
Tablo 5. Kontrol grubunda özellikler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları	52
Tablo 6. Her bir BAEP parametresinin gruplar arasında anormal olgu sayısı açısından karşılaştırılması	53
Tablo 7. BAEP Anormalliğinin gruplar arası karşılaştırılması	53
Tablo 8. BAEP anormalliğinin sağ ve sol tarafta karşılaştırılması	53
Tablo 9. Tiroid parametrelerinde hasta ve kontrol grubu arasında normal-anormal karşılaştırılması	54
Tablo 10. Gruplar arasında anti TPO pozitifliği	54
Tablo 11. Gruplar arasında anti TGA pozitifliği.....	54
Tablo 12. Gruplar arasında ST3 parametresinde anormallik	54
Tablo 13. Gruplar arasında TSH parametresinde anormallik	54
Tablo 14. Gruplar arasında klinik tiroid hastalığı	55
Tablo 15. Gruplar arasında dalga şifti olan hasta sayısı açısından karşılaştırma.....	55
Tablo 16. Gruplar arasında amplitüd düşüklüğü olan hasta sayısı açısından karşılaştırma	55
Tablo 17. Gruplar arasında latans veya interpik latanslarda uzama olan hasta sayısı açısından karşılaştırma	55
Tablo 18. BAEP çalışmalarının karşılaştırılması	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Bir BAEP Testi Sonucu Örneği.....	43
Şekil 2. BAEP testinin yapıldığı cihaz	44

KISALTMALAR

5-MOP	: 5 methoksipsoralen
8-MOP	: 8-methoksipsoralen
Anti-TPO	: Anti-tiroid peroksidaz
Anti-TGA	: Anti-tiroglubulin antikor
APS	: Otoimmün poliglandüler sendrom
bFGF	: Temel (basic) fibroblast büyüme faktörü
BAEP	: Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri
COMT	: Katechol-O-metiltransferaz
CTLA4	: Sitotoksik T lenfosit antijeni 4
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptit
dB	: Desibel
DB-UVB	: Dar band UVB
DM	: Diabetes mellitus
ESR1	: Östrojen reseptörü 1
GM-CSF	: Koloni stimüle edici faktör
H2O2	: Hidrojen peroksit
HİV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	: Human lökosit antijenleri
İL	: İnterlökin
İPL	: İnterpik latansı
KUVA	: Khellin ve UVA
L I	: Sol Kulak I. Dalga Latansı
L II	: Sol Kulak II. Dalga Latansı
L III	: Sol Kulak III. Dalga Latansı
L IV	: Sol Kulak IV. Dalga Latansı
L V	: Sol Kulak V. Dalga Latansı
L I-III	: Sol Kulak I-III İnterpik Latansı
L III-V	: Sol Kulak III-V İnterpik Latansı
L I-V	: Sol Kulak I-V İnterpik Latansı
MBEH	: Monobenzileter hidrokinon

MELAS	: Mitokondriyal ensefalomyopati, laktik asidoz ve inme (stroke)
MBL2	: Mannoz bağlayıcı lektin 2
MCHR-1	: Melanin konsantre hormon reseptörü
Melan A	: Melanosit spesifik protein
MF	: Metoksifenol
MG	:Myastenia gravis
MS	: Milli saniye
MSH	: Melanosit stimulan hormon
NPY	: Nöropeptit Y
NSV	: Non segmental vitiligo
OTH	: Otoimmün tiroid hastalığı
PTA	: Pure tone audiometry (Saf ses odiyometrisi)
PTPN22	: Tirozin protein fosfataz non reseptör tip 2
PUVA	: Psoralen ve ultraviyole A
PUVASOL	: Solar UVA ile psoralen
QSA	: Q-anahtarlı alexandrite (lazer)
QSR	: Q-anahtarlı ruby (lazer)
R I	: Sağ Kulak I. Dalga Latansı
R II	: Sağ Kulak II. Dalga Latansı
R III	: Sağ Kulak III. Dalga Latansı
R IV	: Sağ Kulak IV. Dalga Latansı
R V	: Sağ Kulak V. Dalga Latansı
R I-III	: Sağ Kulak I-III İnterpik Latansı
R III-V	: Sağ Kulak III-V İnterpik Latansı
R I-V	: Sağ Kulak I-V İnterpik Latansı
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SON	: Superior olivar nukleus
ST3	: Serbest triiyodotironin
ST4	: Serbest tiroksin
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TRP-1	:Tirozinaz ilişkili protein
TS	: Tüberoşkleroz

TSH	: Tiroid stimulan hormon
TT3	: Total T3
TT4	: Total T4
UV	: Ultraviyole
VDR	: Vitamin D reseptörü
Vit B12	: Vitamin siyanokobalamin

GİRİŞ

Vitiligo multifaktöryel patogenetik mekanizmalar sonucu ortaya çıkan, fonksiyonel epidermal melanositlerin kaybı ile karakterize edinsel bir depigmentasyon bozukluğudur (1). Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %0,5-2 sini etkilemekte olan bu hastalık kozmetik yönden rahatsız edici bir durum olup hastaların sosyal hayatında sıkıntılara yol açabilmektedir.

Günümüzde vitiligonun etiyoloji ve patogenezi halen tam olarak bilinmemekte ve öne sürülen teorilerin hiçbiri bu hastalığın nasıl oluştuğunu tam olarak açıklayamamaktadır. Vitiligo patogenezi en çok öne çıkan teoriler genetik hipotez, otoimmün hipotez, nöral hipotez, self-destrüksiyon (kendi kendine yıkım, otositotoksik) hipotez, büyüme faktörü defekti hipotezi ve konverjans (yakınsama) teorisidir.

Vitiligo iyi sınırlı, süt ya da tebeşir beyazı renginde sayıları zamanla artan, kutanöz makül ve yamalarla karakterizedir. Lezyonların sınırları wood ışığı muayenesi ile belirginleşir. Lezyonlar vücudun her yerinde görülebilse de en çok yüz, el, ayak ve bilek dorsumları, aksilla, göbek etrafı, meme uçları genital bölge, vücut kıvrımları, diz, dirsek ve tibial yüzeylerde görülür. Vitiligoda kullanılan çeşitli sınıflandırmalar olup günümüzde en çok tercih edilen sınıflama Avrupa Görev Gücünün (European Task Force) önerdiği sınıflama olup vitiligo vulgaris, akrofasyal vitiligo ve vitiligo vulgaris alt tiplerine sahip jeneralize vitiligo ile segmental vitiligo ve fokal vitiligo alt tiplerine sahip lokalize vitiligo olarak ikiye ayrılır (2).

Vitiligo hastalarının lezyonlarında melanositler kaybolmaktadır. Vitiliginöz derinin kenarında, özellikle erken lezyonlarda, yüzeyel dermal lenfositik infiltrat görülebilmektedir.

Vitiligo tedavisi için birçok tedavi yöntemi vardır. Hastalığı tamamen ortadan kaldıracak etkili bir tedavi yöntemi henüz mevcut değilse de birçok tedavi seçeneği mevcut olup kimi hastalarda tatmin edici sonuçlar sağlayabilmektedir. Tedavinin amacı repigmentasyonu sağlamak ve depigmentasyon sürecini durdurmaktır. Cerrahi

müdahaleler tedaviye dirençli, ilerleme göstermeyen vitiligoda başvurulacak son seçenektir. Lezyonlar yaygın, ilerleyici ve tedaviye dirençli olduğu durumlarda depigmentasyon tedavisi uygulanabilmektedir.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Vitiligo melanositlerin selektif yıkımı sonucu oluşan, kozmetik problemlere yol açabilen bir hastalıktır. Klinik olarak deri üzerinde tam depigmentasyon sonucu oluşan yamalar ortaya çıkar. Hastalık asemptomatik olup yaşam süresi üzerinde olumsuz etkisi yoktur. Ancak lezyonların görülebilmesi nedeniyle kişilerin hayat kalitesini bozmakta, ciddi psikolojik stres kaynağı olabilmekte ve sosyal hayatı oldukça etkileyebilmektedir (3).

TARİHÇE

Vitiligo kelimesinin nereden geldiğiyle ilgili birçok hipotez mevcuttur. Kelime Latince'de bir defekt anlamına gelen vitium kelimesinden ya da danadaki beyaz leke anlamına gelen vitellus kelimesinden türemiş olabilir. Vitiligo kelimesi ilk olarak MS 1. yüzyılda Romalı Doktor Celsus'un de Medicina adlı eserinde kullanılmıştır. Hint edebiyatında MÖ 1500–1000'lerde derideki beyaz lekeler için kilas ("kil" beyaz, "as" yayılan, uzaklaşan anlamına gelmekte) ve palita ("pal gri, eski ve yaşlı anlamlarına gelmekte) kelimeleri kullanılmıştır. Budizmin kutsal kitabı Vinay Pitak' ta (MÖ 624–544) kilas hastalığı olanların din adamı olamayacağı belirtilmektedir. Kuran'da Hz. İsa'nın iyileştirdiği hastalıklardan birini belirtmek için beyaz deri manasına gelen "baras" "alaca hastalık" kelimesi kullanılmıştır (4).

EPİDEMİYOLOJİ

Vitiligo genellikle çocukluk ya da genç yetişkinlikte ortaya çıkar ve birçok çalışmada yaklaşık olarak vitiligolu hastaların yarısında hastalığın 20 yaş öncesinde başladığı belirtilmektedir (4, 5). Diğer bazı çalışmalarda ise vitiligonun hastaların %50 sinde 10 yaş öncesi ortaya çıktığı belirtilmektedir (5). Yaş arttıkça insidans da düşmektedir. Hastalık prevalansının Amerika Birleşik Devletlerinde %1 olduğu tahmin edilmekte ve büyük ölçekli çalışmalarda Danimarkada %1.13, Hindistanda % 0.46 olarak bildirilmektedir. Çalışmalarda kadın sayısında hâkimiyet saptanmıştır ancak bu gözlem istatistiksel olarak anlamlı değildir ve büyük olasılıkla kadın hastaların kozmetik problemler için daha fazla oranda tıbbi yardıma başvurmalarının bir sonucudur (4, 5).

Hastalık başlangıcının pik yaptığı yıllar 5-10 yaş, 6-15 yaş, 7-12 yaş, 10-19 yaş, 11-30 yaş, 22-30 yaş gibi bildirilmiş ve çalışmalar arasında farklılık arzetmiştir. Pediatrik yaş grubunda ortalama başlangıç yaşı 4,6-4,8 olarak bildirilmiştir. Bildirilen tüm serilerde pediatrik yaş grubunda kızlar çoğunluğu oluşturmaktadır. Bu oran %57' den %59, % 61 ve %69 ' a kadar değişmektedir. Bu sayılar erişkinlerin aksine çocuklarda cinsiyetler arasında anlamlı farklılıklar olduğunu desteklemektedir (5).

Genelde dünya nüfusunun % 1 'inde vitiligo görüldüğü ve bu prevalansın tüm etnik gruplar ve ülkelerde aynı olduğu belirtilmekte ancak mevcut veriler bu varsayımları desteklememektedir. Hindistan ve Danimarkada yapılan çalışmalar bu prevalansın iddia edilenden daha düşük olduğuna işaret etmektedir. Hindistanda Surat şehri kırsalında oturanların %0.49' unda ve şehir içinde oturanların %1.78'inde tespit etmiştir. Bazı kast veya kabile üyelerinde genel nüfusa göre prevalansa daha düşük ya da daha yüksekti. Hindistanda yapılan diğer bir çalışmada prevalans % 0,2 olarak bulunmuş. Bazı yakın biyolojik akrabalarda prevalansta 4-5 kat artış saptanmıştır. Danimarkada yapılan bir çalışmada hastalık prevalansı % 0.38 olarak bulunmuş. Bu çalışmalardan vitiligo prevalansının dünya çapında 200 kişide 1 olduğu sonucu çıkarılabilir ve Hindistandaki izole köyler gibi bazı bölgelerde prevalansın %2-8 kadar olabileceği de dikkate alınmalıdır (6). Türkiyede 6300 pediatrik hasta üzerinde yapılan

bir prevalans çalışmasında vitiligo % 1,4 oranında saptandı (7). Türkiyede nüfusun % 0,15-0,32 'sinde vitiligo hastalığı görülmektedir (8).

ETİYOPATOGENEZ

Vitiligo hastadan hastaya ve hastalık safhasından safhasına değişiklikler gösteren çok sayıda faktörlerin melanositlerin biyolojik davranışları üzerine etki ettiği heterojen bir hastalıktır (9). Günümüzde vitiligonun etiyojoloji ve patogenezi halen tam olarak bilinmemekte ve melanosit kaybını açıklamak için çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Hastalığın patogenezi için öne sürülen bu teorilerin hiçbirisi hastalıkta yapılan klinik ve deneysel gözlemleri tam olarak açıklayamamaktadır. Vitiligo patogenezi en çok öne çıkan teoriler genetik hipotez, otoimmün hipotez, nöral hipotez, self-destrüksiyon (kendi kendine yıkım, otositotoksik) hipotezi, büyüme faktörü defekti hipotezi ve konverjans (yakınsama) teorisi olarak sıralanabilir (10). Etiyolojide bu teoriler dışında enfeksiyonlar da suçlanmaktadır.

1. GENETİK HİPOTEZ

Vitiligoda ailesel olguların prevalansı %6.25 ile %38 arasında değişmektedir. Hastaların yaklaşık %20-30'unda birinci derece akraba olan en az bir vitiligo hastası bulunmaktadır (11, 12). Aynı aile üyelerinin genellikle aynı çevresel faktörlere maruz kalması bu yüksek oranda etkili olabildiği düşünülmektedir (9). Hastaların birinci derece akrabalarında vitiligo riskinin en az 7-10 kat arttığı tesbit edilmistir. Vitiligonun kalıtım modeli basit Mendelyan kurallara uymamakta (11, 12) ve kalıtım modeli poligenik bir hastalık olduğuna işaret etmektedir. Vitiligo oksidatif stres üretimi, melanin sentezi, otoimmünite ve diğer durumların oluşumunda rol oynayan birbirleri ile ilişkisiz çeşitli otozomal lokuslarda yerleşen bir grup resesif alel tarafından kontrol edilen ve bunların sonucunda ortaya çıktığı düşünülen kalıtsal, kompleks bir hastalık gibi görünmektedir. (11).

Güncel bir görüşe göre melanositleri kırılğanlaştıran, apoptoza hassas hale getiren ve sonuçta kişileri vitiligoya yatkın hale getiren genetik bir komponent vardır. Normal

melanositlere kıyasla presipite edici bir faktör bu kırılğan melanositlerde kolayca programlı hücre ölümünü ya da apoptozu başlatabilmektedir (13).

Çeşitli çalışmalarda vitiligo ile HLA-DRB4, HLA-A2 (12; 14) alelleri arasında bir ilişki saptanmıştır. Ancak ülkeler arasında farklı aleller öne çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda Alman hastalarda HLA-DRB4*0101 ve HLA-DQB1*0303 (12, 15) alelleri, Türk hastalarda HLA -DRB1*03, DRB1*04 ve HLA-DRB1*07 alelleri (16) Kolombiyalı hastalarda MHC'de lokalize mikrosatelit aleller (12, 17) ve Han Çinlilerinde de HLA A25-Cw*0602- DQA1*030 MHC haplotipleri ile (12) ile ilişki saptanmıştır. Ayrıca jeneralize vitiligolu ailelerde MHC klas II HLA DRB1A*04-(DQA1*0302)-DQB1*0301 haplotipleri ile risk artışı ve erken başlangıç ilişkisi (18) tesbit edilmiştir.

Jeneralize vitiligo ve MHC gen bölgesi LMP / TAP arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (19). Vitiligo ve MHC lokuslarındaki aleller arasındaki genetik ilişki sadece jeneralize vitiligosu olan aile ya da hastalarla kıyaslandığında vitiligoya eşlik eden çeşitli otoimmün hastalığı olan aile ve hastalarda çok daha güçlüdür (12). Vitiligo ve östrojen reseptör 1'i (ESR1) (20), catechol-O-metiltransferazı (COMT) (21) ve vitamin D reseptörünü (VDR) (12, 22) kodlayan genler arasında da genetik ilişki olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca jeneralize vitiligo ile potansiyel olarak otoimmünitede rol oynayan CTLA4 (23), PTPN22 (24) ve MBL2 (25) genleri arasında da genetik ilişki olduğu bildirilmiştir.

2. OTOİMMÜN HİPOTEZ

Otoimmün teoriye göre melanositlere olan tolerans kaybı sonucunda ya hafıza sitotoksik T hücreleri ya da melanositlerin yüzey antijenlerini hedefleyen otoantikorlarca melanositler yok olmaktadır (26). Vitiligolu hasta serumlarında melanositlere karşı gelişen otoantikorların tespit edilmesi, vitiligonun diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermesi, hasta serumlarında organ spesifik otoantikorların bulunması ve vitiligolu hastaların birinci derece akrabalarında ototantikorların

gösterilmesi gibi nedenlerden dolayı vitiligonun otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir (27).

Mevcut çok sayıdaki veriye rağmen vitiligoda immün mekanizmanın tam olarak nasıl etki gösterdiği halen bilinmezliğini korumaktadır. Otoimmünitenin hastalığın oluşumunda primer neden mi olduğu yoksa melanositlerin yıkımında rol oynayan diğer faktörlere katkıda bulunan ya da güçlendiren abartılı bir immün yanıt mı olduğu bilinmemektedir (28). Vitiligoyla birlikte diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı ve üveit gibi birçok hastalık görülebilmektedir (29). Vitiligoya eşlik eden otoimmün hastalıkların insidanslarının birbirlerinden oldukça farklı olması gerçek bir ilişkinin olup olmadığı hakkında şüpheler doğurmaktadır (30). Fakat birçok çalışmada (31, 32, 33) vitiligonun tiroid hastalıkları ve tiroid antikorları ile anlamlı bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda vitiligoda kendilerine karşı otoantikorlar gelişen antijenler tablo 1 de gösterilmektedir.

Melanositlerin çeşitli yüzey antijenlerine karşı gelişen antikor titrelerinin hastalıktaki depigmentasyonun genişliği (34) ve hastalık aktivitesi (35, 27) ile korele olduğu gösterilmiştir. Lokalize vitiligolu hastaların sadece %50 sinde anti melanositik antikor varken difüz vitiligolu hastalarda ise bu oran %93 olarak bulunmuştur (34). Diğer çalışmalarda vitiligolu hastaların serumunda melanogenezde primer role sahip olan tirozinaza (27, 36, 37, 38) tirozin ile ilişkili protein 1 ve 2 ye (TRP-I ve TRP-2) (38, 39) karşı antikorlar saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise tirozinaza karşı antikor gelişimi gösterilememiştir (40). Yapılan bir çalışmada 18 hastanın tümünde anti tirozinaz antikorları saptanmıştır. Bu durumun difüz vitiligolularda anti tirozinaz antikor titrelerinin lokalize vitiligosu olan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olmasının hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğuna işaret ettiği düşünülmektedir (27). Ayrıca vitiligolu hastaların yakın akrabalarında da antikor titreleri yüksek bulunmuştur (36). Bir çalışmada hastaların sadece %11 inde (37) tirozinaz otoantikorlarının saptanmış olması gibi farklı sonuçların olması antitirozinaz ototantikorlarının vitiligo tanısındaki rollerinin sorgulanmasına yol açmaktadır.

Tablo1: Vitiligoda otoantikörlerin çeşitli çalışmalarda hedef aldığı antijenler (41).

Antijen	Test yöntemi	Hasta sayısı	Reaktivite yüzdesi
Tirozinaz	Rekombinant insan tirozinaz immünblotting	26	61
Tirozinaz	Mantar tirozinazıyla ELİSA	18	Belirtilmemiş
Tirozinaz	Rekombinant insan tirozinaz radiobinding incelemesi	46	11
Tirozinaz	İnsan tirozı ELİSA	54	0
TRP2	Rekombinant insan TRP2 radiobinding incelemesi	53	5
TRP2	Rekombinant insan TRP2 ELİSA	30	67
TRP1	Rekombinant insan TRP1 radiobinding incelemesi	53	5
Pmel 17	Rekombinant insan Pmel 17 radiobinding incelemesi	53	5
MelanA/MART1	Rekombinant insan MelanA/MART1 ile immünblotting	51	0
SOX10	Rekombinant insan SOX10 immünpresipitasyonu	3	3,2
MCHR1	Rekombinant insan MCHR1 radiobinding incelemesi	55	16,4

Bir çalışmada hastaların sadece %5.9 'unda, melanozomal bir matriks glikoprotein olan Pmel17(gp100) otoantikörleri saptanmıştır. Bu nedenle de bu otoantikörlerin vitiligoda minor role sahip olduğu öne sürülmüştür (42). Çeşitli çalışmalarda melanozomal bir antijen olan MelanA 'ya spesifik sitotoksik T lenfositleri saptanmış (43, 44, 45) ancak MelanA/MART1 'e karşı vitiligolu hastaların serumlarında otoantikörler saptanmamıştır (46). Bir çalışmada hastaların %16.4'ünde melanin konsantre edici hormon reseptörü 1'e (MCHR1) karşı otoantikörler saptanırken kontrollerin hiç birinde rastlanılmamış olması bu otoantikörün oldukça spesifik olduğunu göstermektedir (47).

SOX proteinleri nöral krestten kaynaklanan dokuların farklılaşmasında rol oynamaktadır. Vitiligolu ve aynı zamanda otoimmün poliendokrin sendrom tip I (APS I)'li hastaların %63'ünde SOX10'a karşı otoantikorlar saptanırken vitiligosu olmayan APS I'li hastaların sadece %11'inde otoantikorların saptanması bu otoantikorların vitiligo ile güçlü bir ilişkisinin olabileceğine işaret etmektedir (48). Ayrıca APS I'li olmayan 93 vitiligo hastasının 3'ünde de SOX 10 'a karşı otoantikorlar saptanmıştır (48).

Depigmente bölgenin komşuluğundaki normal deri histolojik olarak melanositlerde dejeneratif değişiklikler, bazal hücrelerde vakuoler değişiklikler, dermis ve epidermiste lenfositik infiltrasyon ve üst dermiste melanofajlar ile karakterizedir (28).

Epidermisteki T lenfositlerinin önemli bir kısmı deriye göç eden (skin homing) T hücreleri için tipik olan kutanöz lenfosit antijeni (CLA) eksprese ederler. İnfiltrasyon gösteren T hücreleri arasında CD8 hücreleri dominant olmakla beraber CD4 hücreler de bulunur. Sitotoksik T hücrelerinin dominant olması ve geriye kalan melanositlerle aynı lokalizasyonda bulunması nedeniyle bu T hücrelerinin geriye kalan melanositler üzerinde aktif olarak sitolitik etki gösterdiği öne sürülmüştür (49).

Periferik T hücreleri hakkındaki veriler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda stabil vitiligolu hastalarda ve 1. derece akrabalarında periferik T hücrelerinde CD4+/CD8+ oranında artış saptanırken diğerlerinde bunun tersine düşüş saptanmıştır (50, 51).

Perilezyonel T hücrelerinin normal deriyi infiltre eden T hücrelerine kıyasla melanosit antijenlerini tanıma özelliklerinin yüksek olması, bu hücrelerin otolog normal pigmente derideki melanositleri etkin bir apoptoza uğratmaları, perilezyonel sitotoksik T hücrelerinin otoimmün doku yıkımında rol oynadığına işaret etmektedir (52). T hücre infiltrasyonunda CD4+ hücreler de olmakla beraber esas olarak CD8 + T hücrelerinden oluşmaktadır. Sitotoksik T hücrelerinin dominant olması ve özellikle geriye kalan

melanositlerin etrafında lokalize olmaları bu T hücrelerinin geriye kalan melanositlere karşı sitotoksik etki gösterdikleri iddiasının öne sürülmesine neden olmuştur (53).

Non segmental vitiligoda CD25 ve HLA-DR ekspresyonunda artış (54), CD45RO hafıza T hücrelerinde artış ve CD45RA+ naive T hücrelerinde azalma (55) gösterilmiştir. Bu değişiklikler antijen aracılı aktivasyon belirtisi olabilir. Aktif vitiligolu hastaların monositlerinden proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-6 ve IL-8'in üretiminde artış saptanmıştır (28).

Vitiligo lezyonlarında perilezyonel deride daha fazla sayıda olmak üzere makrofaj infiltrasyonu gösterilmiştir. Makrofajlar sitotoksik T lenfositlerince apoptozları indüklenen melanositlerin temizlenmesinde rol oynayabilmektedir (50, 51).

3. NÖRAL HİPOTEZ

Nöral teori yaklaşık 50 yıl kadar önce Lerner tarafından ileri sürülmüştür. Bu teori şunlara dayanmaktaydı: 1-Denervasyon gelişmiş deri alanlarında başka bulguların olmadığı veya hafif olduğu sinir hasarı olan hastalarda vitiligo görülmesi; 2-Segmental, dermatomal vitiligoya ait klinik bulgular; 3- Vitiliginöz alanlarda adrenerjik aktivitede artışa işaret eden terleme ve vazokonstriksiyonda artış; 4- Sinirleri kesilmiş hayvan modellerinde depigmentasyon gelişmesi (4).

Nöral hipoteze göre segmental olmayan vitiligodaki, (SOV) melanosit ölümlerinin nöral krest kaynaklı pigment hücrelerinin direkt ya da dolaylı olarak nöropeptitler, katekolaminler veya bunların metabolitlerine karşı ya da daha genel olarak aşırı reaktif bir sempatik sisteme karşı uygun olmayan yanıtından kaynaklandığı öne sürülmektedir (26). Vitiligolu deride kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) pozitif sinir liflerinde belirgin artış saptanmıştır (26). Başka çalışmalarda vitiligolu hastaların hem marjinal hem de lezyonel derileri ile sağlıklı kontrol grubu hastalarının derisindeki substans P (SP), somatostatin, CGRP ve nöropeptit Y (NPY) nöropeptitlerinin dağılımı arasında fark bulunmamış ancak depigmente deride NPY'ye karşı ve bir dereceye kadar

da CGRP'ye karşı immünoaktivitede artış saptanmıştır (56). Katekol-O-metiltransferaz (COMT) aktivitesi SOV'lu deriden elde edilen homojenatlarda kontrol hastalarının derisine göre daha yüksek bulunmuştur (21).

SOV'lu hastaların segmental ve non segmental derilerinden elde edilen keratinosit kültürlerinde norepinefrin düzeyi ve monoamin oksidaz aktivitesi yüksek bulunmuştur (57). Kùltüre edilmiş SOV derisinde Beta-2 adrenerjik reseptörlerin aşırı derecede eksprese edildiğı bulunmuştur (58). SOV 'lu hastaların plazmasında kontrollere göre norepinefrin seviyesinde yükselme bulunmuştur (59). SOV'lu hastalarda hastalık aktivitesi ve yeni başlayan hastalık üriner katekolamin ve metabolitlerinde artış ile korelasyon göstermektedir (60). 5, 6, 7, 8-tetrahidrobiopterin (6-BH4) fenilalanin hidroksilaz için hız sınırlayıcıdır. Vitiligoda 4-alfa hidroksi-BH4 aktivitesi çok düşük bulunmuştur. Bu da fenilalaninin potent kompetitif inhibitörü olan 7-tetrahidrobiopterin (7-BH4) birikimine yol açar. Bundan ötürü 7-BH4'ün vitiligolu hastalarda depigmentasyonu başlatabileceğı öne sürölmektedir (11, 61)

4. SELF DESTRÜKSİYON HİPOTEZİ (OTOSİTOTOKSİK) ve OKSİDATİF STRES

Self destrüksiyon hipotezine göre melanin sentezi sırasında oluşan tirozin analogları ve ara ürünleri (DOPA, DOPA krom, 5,6-dihidroksiindol) melanositler üzerinde toksik etkiler göstermektedir (62). Vitiligoda bu toksik ürünlerin eliminasyon mekanizmasında gelişen bir defekt nedeniyle melanositler üzerinde yıkıcı etkileri olan indoller ve serbet radikallerde birikim olduğı düşünölmektedir (10). Bu teoriye göre melanosit hasarı artan oksidatif stresle ilişkilidir (63). Mononökleer lökositlerde bazal oksidatif DNA hasarı seviyesi normal kontrollere göre artmıştır (63).

Oksidatif streste antioksidan aktivite yetersiz olduğundan serbest radikallerin (süperoksit, hidrojen peroksit, nitrik oksit) aşırı birikimi oluşur ve bunlar protein, karbonhidrat, DNA ve lipidler gibi hücre yapılarında hasara yol açar. Zararlı etkileri önlemek için süperoksit dismutaz (SOD) seviyesi artarken katalaz (CAT) ise azalır. Vitiligolu hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda vitiligoda oksidatif stresin arttığını

gösteren SOD seviyesinde yükselme ve CAT seviyesinde ise düşme saptanmıştır (64). Diğer bir çalışmada ise SOD aktivitesinde anlamlı derecede azalma olduğu gösterilmiştir (65).

Çok sayıda kanıt vitiligolu hastaların epidermislerinde oksidatif stresin artışına işaret etmektedir. Vitiligolularda epidermal H₂O₂ (Hidrojen Peroksit) seviyesi yüksek olup ilk olarak Fourier Transform Raman (FT-Raman) spektroskopisiyle gösterilmiştir (66). Fazla miktarda H₂O₂ birikiminin sonuçlarından birisi de katalazın aktif bölgesinde oksidatif yıkım olup bu durum vitiligolularda bu enzim seviyesindeki düşüklüğü açıklamaktadır. Hidrojen perokside bağlı stres *invivo* ve *invitro* olarak doğrulanmıştır, bu stres hem tutulan hem de tutulmayan deride vakuolizasyona yol açmakta, epidermal kalsiyum homeostazındaki bozulma derideki oksidatif hasarı daha da arttırmakta ve psödokatalaz tedavisi ile repigmentasyon sağlanabilmektedir (66).

Katekolik ve fenolik kimyasal ürünler melanin prekürsörü olan tirozine yapısal benzerlik gösterir (13). Katekolik ve fenolik kimyasal madde ürünleri melanositler üzerinde yüksek toksik etkilidir. TRP-1'e bağlı metabolik yol ile bu katekolik ve fenolik ürünlerin kinonlara dönüşümü ve oksijen radikalleri üretimi gösterilmiştir. Böylece oluşan sitotoksikite ile melanosit ölümü gerçekleşmektedir. Bu ürünlerden de özellikle 4-tertiary butylphenol (4-TBP) suçlanmaktadır (13, 67, 68).

5. BÜYÜME FAKTÖRÜ DEFECTİ HİPOTEZİ

Bir çalışmada non-lezyonel ve perilezyonel deriden elde edilen melanositlerin büyüme kapasitelerinde defekt olduğu ve bu defektin de fetal fibroblast kökenli büyüme hormonunca kısmen düzeldiği bildirilmiştir (10). Ancak başka çalışmalarda (69, 70) vitiligolu deriden elde edilen melanositlerin normal büyüme gösterdiği gösterilmiştir. Hastalığın etiolojisinde tanımlanmamış melanosit büyüme faktörü defektleri de suçlanmaktadır (28). Büyüme faktörünün vitiligo patogenezindeki rolü hakkında daha fazla çalışma gerekme ve bu haliyle de bu teori zayıf kalmaktadır.

6. VİTİLİGODA ENFEKSİYONLAR

Vitiligo patogeneğinde çeşitli çalışmalarda virüslerin olası rolleri üzerinde durulmuştur. Vitiligoda melanosit yıkımı aktif immün sistemin enfeksiyöz ajanı içeren ya da enfeksiyöz ajanınkine benzer antijenlere (çapraz reaksiyon) sahip hücreleri öldürmesinden kaynaklanabilir (29). İkinci seçenek dikkate alındığında vitiligolu lezyonda suçlanan enfeksiyon ajanının gösterilme şartı ortadan kalkmaktadır.

Ayrıca lepra, tinea versikolor, sifiliz (ikinci dönemi) gibi çeşitli enfeksiyöz hastalıklarda da hipopigmente makül ve yamaların gelişmesi de ilginçtir (71). Bir çalışmada lepramatöz lepralı hastalarda vitiligo %10,9 bulunurken tüberküloid lepralılarda %0 olarak bulunmuştur (72). Vitiligoda *cytomegalo virus* (CMV)'nin varlığını araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada vitiligo hastalarının %38'inde CMV DNA'sı depigmente olan ve tutulmayan deride saptanırken kontrollerin %0'ında saptanmıştır. Herpes simpleks, varicella-zoster, Epstein- barr, HIV ve insan T lenfotropik virus genomlarına ise saptanmamıştır (9).

Buna karşın bir başka çalışmada 20 vitiligo hastasından sadece birisinde (%5) lezyonel deride CMV DNA'sı saptanmıştır (73). Akar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 34 vitiligolu ve 30 kontrol hastasının derisinde CMV DNA'sına rastlamamıştır (74). Akcan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrollerde % 72 olan HBV seropozitivitesi vitiligolu hastalarda %8 gibi düşük bulunmuştur (75).

7. KONVERJANS (YAKINSAMA) TEORİSİ

Vitiligonun etiyopatogeneğini açıklamak için sağlam kanıtlara dayalı çeşitli teoriler sürülmüştür ancak hiçbirisi tek başına hastalığın oluşumunu açıklayamamaktadır. Bu nedenle son yıllarda farklı nedensel faktörlerin birbirlerinden bağımsız veya sinerjistik olarak melanosit kaybına yol açtığını belirten konverjans teorisi öne sürülmüştür (28, 29, 76). Konverjans teorisine göre genetik faktörler, stres, toksik bileşiklerin birikimi, enfeksiyon, otoimmünite, mutasyonlar, hücresel çevrede değişiklikler ve melanosit

proliferasyon ve migrasyonundaki bozuklukların tümü vitiligo hastalığının oluşumunda katkıda bulunabilir (10).

KLİNİK BULGULAR

Vitiligo iyi sınırlı, süt ya da tebeşir beyazı renğinde tipik olarak zamanla artan kutanöz makül ve yamalarla karakterizedir (77). Başlangıçta hipopigmente olabilen lezyonlar daha sonra depigmente hale gelir ve zamanla boyutları artarak derinin tümüne yakınına tutabilecek hale gelebilir. Lezyonlar oval, yuvarlak ya da lineer şekilli olup kenarları karakteristik olarak belirgindir ve normal pigmente deriye doğru yayılıyormuş gibi görünür (78).

Lezyonların sınırları wood ışığı muayenesi ile belirginleşir (79). Özellikle de açık deri rengi olanlarda tanıda oldukça faydalıdır.

Lezyonlar vücudun her yerinde görülebilse de en çok yüz, el, ayak ve bilek dorsumları, aksilla, göbek etrafı, meme uçları, genital bölge, vücut kıvrımları, diz, dirsek ve tibial yüzeylerde görülür. Özellikle orifislerin (göz, burun delikleri, ağız, genitaller) etrafı sık görüldüğü yerlerdendir (71). Kemik çıkıntıları ve el ayak dorsumları gibi tekrarlayan travmalara maruz kalan yerler ile kasıklar, kemer, jartiyer, omuz askısı ve yaka gibi elbiselerin devamlı baskısına ve tekrarlayıcı temasına maruz kalan yerler sık tutulur (78).

Vitiligoda kullanılan çeşitli sınıflandırmalar olup çoğu depigmente lezyonların dağılım veya lokalizasyonuna dayanmaktadır (79). Günümüzde en çok tercih edilen sınıflama Avrupa Görev Gücünün (European Task Force)'un önerdiği sınıflamadır. Bu sistemde vitiligo hastalığı vitiligo vulgaris, akrofasyal vitiligo ve universal vitiligo alt tiplerine sahip jeneralize vitiligo ile segmental vitiligo ve fokal vitiligo alt tiplerine sahip lokalize vitiligo olarak ikiye ayrılır (2). Jeneralize vitiligo diğer major deri

hastalıklarına kıyasla büyük bir emosyonel strese neden olmaktadır. Bazı çalışmalarda nadir olduğu söylene de %20 kadarında kaşıntı geliştiği de bildirilmiştir. Güneş yanığı geliştiğinde lezyonlar kızamık ve ağrılı hale gelir (80).

Hastaların %10-60'ında vücut kıllarında beyazlama (lökotrişi) epidermal ve foliküler melanositler arasındaki davranış farklılığından dolayı görülebilir, hastalık aktivitesiyle korelasyon göstermez ve bazen etrafındaki deri tutulmasa bile tek başına da görülebilir. Genelde lokalize beyaz perçemler (poliozis) şeklinde görülse de tüm saçlı deri kıllarında total beyazlama şeklinde de görülebilir, bazen de bazı follikülerin tutulması nedeniyle beyaz saçlar dağınık olarak da tutunabilir (78).

Otuz yaşından önce izole erken saç grileşmesi ya da beyazlaşmasının vitiligonun bir klinik tipini temsil ettiği öne sürülmüştür. Vitiligoda depigmente saçlarda spontan repigmentasyon olmaz (78). Yaşam kalitesi en fazla koyu tenlilerde bozulmaktadır (81).

KLİNİK TİPLER

1. Jeneralize Tipler

- a) Vitiligo vulgaris
- b) Akrofasiyal vitiligo
- c) Vitiligo Universalis

2. Lokalize Tipler

- a) Segmental vitiligo
- b) Fokal vitiligo

1. Vitiligo vulgaris: En sık rastlanan tip olup bazı sınıflamalarda jeneralize vitiligo olarak da adlandırılır. Lezyonlar genellikle simetrik ve yaygın dağılım gösterir. Yüz, boyun, gövde, ekstansör yüzler, kemik çıkıntılar, aksilla ve mukozalar tutulur (4).

2. Akrofasiyal vitiligo: Parmak distalleri ve periorifisyal bölgelerin tutulduğu tiptir (79).

3. Vitiligo Universalis: Vücudun %80 den fazlasını veya tamamına yakının tutan depigmente yamalarla karakterizedir. Multiple endokrinopati sendromuyla birliktelik gösterebilir (10, 82).

4.Segmental vitiligo (SV): Bu tipte lezyonlar dermatomal ya da dermatomal benzeri dağılım gösterir. Erken yaşta ortaya çıkma eğiliminde olup SOV 'un aksine genelde diğer otoimmün hastalıklar ve tiroid hastalıklarıyla ilişkisizdir. Çocuklarda görülme oranı yetişkinlerden daha fazla olup bir çalışmada %19.4 olarak saptanmıştır (83). Patogenezinde nöral peptitlerde anormallikler suçlanmıştır. Genelde unilateral olup tedaviye dirençlidir. SV'de Köbner fenomeni ve halo nevüsler daha az görülür. SOV 'a göre progresyon ve regresyon eğilimi daha az olup daha stabil seyreder. Bu özelliklerden dolayı diğer tiplerden oldukça farklıdır. (4, 79, 84).

5. Fokal vitiligo: Bir bölgede genelde tek ya da birkaç adet makülden oluşur. Boyun ve gövde sık tutulsa da en çok trigeminal sinir dağılımına uyar. Bu tip çocuklarda sık görülür.

Mukozal vitiligo: Sadece muköz membranlarda tutulum vardır (10).

Her bir tipin insidansı çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Jeneralize tipler %50-90 arasındadır. Bir çalışmada lokalize tip %49.7 olup %33.7'si fokal ve %15.4'ü segmentaldir. Jeneralize tip %50.2 olup %35.8 vulgar tip ve % 14.4 akrofasiyal tipten oluşmaktaydı. Fokal vitiligo segmental tip dışında bir ara tip olabilir ve büyük oranda jeneralize tipe daha düşük ihtimalle de universal tipe ilerleyebilir (85).

Ayrıca vitiligo depigmente lezyonların yaygınlığına göre 4 evreye ayrılabilir: Sınırlı depigmentasyon (<10%), hafif depigmentasyon (%10–25), orta derecede depigmentasyon (%26–50) ve şiddetli (>50%) depigmentasyon (71).

PRESİPİTAN FAKTÖRLER

Vitiligolu hastalar hastalıklarının ortaya çıkışını genellikle stres veya travmaya bağlarlar. Vitiligoya neden olduğu veya başlattığı kanıtlanan bir faktör olmasa da hastaların %10-76'sında presipitan bir olay tariflenmektedir (85). Abrazyonlar, cerrahi skarlar, radyolojik tedaviler, psoriazis, kontakt dermatit ya da ekzema sonrasında, şiddetli güneş yanıkları gibi travmalardan sonra izomorfik yanıt ya da Köbner fenomeniyle yeni vitiligo lezyonları oluşabilmektedir (4). Fiziksel travma, emosyonel travma, gebelik, iş kaybı, bir aile üyesinin kaybı veya ciddi bir hastalık vitiligoda presipite edici faktörler arasındadır (4, 71, 86).

KLİNİK VARYANTLAR

Vitiligo genellikle depigmente veya hipopigmente maküllerle seyreder ve tek renk değişikliği görünür. Ancak birkaç renk değişikliğinin görüldüğü nadir varyantları bulunmaktadır.

Trikrom vitiligoda normal pigmente deri dışında depigmente ve hipopigmente maküller yani 3 adet değişik renk mevcuttur. Hipopigmente maküllerin doğal gelişimi depigmentasyona doğrudur. *Kuadrikrom vitiligoda* ise ek olarak lezyon kenarında veya perifoliküler olarak hiperpigmentasyon mevcuttur. Bu varyant özellikle koyu tenlilerde ve repigmente olan alanlarda görülür. *Pentakrom vitiligoda* ise kuadrikrom vitiligoya ek olarak melanin inkontinası alanlarına uyan mavi-gri hiperpigmente maküller mevcuttur. Bazen hastalar nadir görülen *punktat vitiligo* veya *konfeti tip vitiligo* ile başvurabilir. Bu tipte yüzlerce, birbirinden ayrık 2 mm veya daha küçük boyutlarda hipo ve depigmente maküller vardır. *İnflamatuvar vitiligoda* depigmente lezyon kabarık eritematöz bir halkayla çevrili olup güneş maruziyeti tüm makülde eriteme yol açabilir (10, 79, 82, 87).

EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Vitiligolu hastaların çoğu genellikle başka açılardan sağlıklıdır ancak hastaların bir kısmında otoimmün endokrinopatiler ve başka hastalıklar görülebilmektedir. Çeşitli çalışmalarda hipertiroidi, hipotiroidi şeklinde kendini gösterebilen Graves hastalığı, Hashimoto hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıkları, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, iktiyoz, kronik ürtiker, alopesi areata, psoriasis, astım, sistemik lupus eritematosus (SLE), multipl skleroz, myastenia gravis (MG), inflamatuvar barsak hastalıkları, skleroderma, sjögren sendromu, Tip I diabetes mellitus (DM), halo nevüs ve otoimmün poliendokrinopati ile birliktelik bildirilmiştir (12, 78, 88, 89).

Self-toleransın düzenlenmesinde genel bir kaybın görüldüğü otoimmün poliglandüler sendrom tip I (APS-1) genellikle genç yaşlarda görülür ve mukokutanöz kandidiyazis, Addison hastalığı ve hipoparatiroidizmden oluşur. Bunların yanında ayrıca Tip I diabetes mellitus, vitiligo, alopesi, otoimmün hepatit, pernisiyöz anemi, primer hipotiroidizm ve hipergonadotropik hipogonadizm görülebilmektedir (90).

Mitokondriyal ensefalomyopati, laktik asidoz ve inme (stroke) benzeri epizodlar ile seyreden MELAS sendromunun vitiligo ile beraberliği bildirilmiştir (78).

Erken başlangıç gösteren vitiligoluların ailesinde daha fazla kişide otoimmün hastalık görülmektedir (89). Otoimmün hastalıklar içinde en güçlü birliktelik otoimmün hipo veya hipertiroidi şeklinde olmak üzere tiroid hastalıkları ile görülür (78). Eşlik edebilen hastalıkların semptom ve bulgularını bilmek bu hastalıkların daha kolay fark edilmesini sağlayacaktır.

TİROİD HASTALIKLARIYLA BİRLİKTELİK

Otoimmün hastalıklar içinde en güçlü birliktelik otoimmün hipo veya hipertiroidi şeklinde olmak üzere tiroid hastalıkları ile görülmektedir (78). Birçok

çalışma otoimmün tiroid hastalığı (OTH) ile vitiligo birlikteliğini göstermektedir (31, 32, 91, 92, 93). Vitiligo hastaları ve yakın akrabaları OTH dahil bir grup otoimmün hastalığa yatkınlık oluşturan bir genetik eğilime sahiptir. Jeneralize vitiligolularda OTH sıklığı %30'a kadar çıkabilmektedir (12). Vitiligoda klinik ve subklinik tiroid bozuklukları %40 oranlarına kadar bildirilmiştir (94). Segmental vitiligoda OTH ve diğer otoimmün hastalıklar ile böyle bir ilişki saptanmamıştır (87). Anti-TPO erken subklinik otoimmün tiroid hastalığının saptanmasında, immünoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde ve OTH için risk taşıyan kişilerin tespit edilmesinde kullanılan duyarlı bir araçtır (32).

ODYOLOJİK ANOMALİLER

İç kulak stria vaskülariste pigment hücreleri bulunmaktadır. Bu hücreler kokleanın normal fonksiyonları için çok önemlidir. Konjenital sağırlığın olduğu Waardenburg sendromunda bu hücreler bulunmaz. Vogt Koyanagi Harada (VKH) sendromunun belirtilerinden birisi de disakuzidir. Bu birliktelikler vitiligodaki melanotoksik süreçlerin iç kulakta da aktif olduğuna işaret etmektedir. Ancak çoğu hastada işitmeyle ilgili semptomlar bulunmaz (95).

OKÜLER ANOMALİLER

Göz pigmente bir organ olduğundan birçok edinsel ve konjenital pigmentasyon hastalığından etkilenir. Gözde retina, siliyer cisim ve iristen oluşan pigment epiteli tabakaları ile üvea melanositleri olmak üzere 2 pigment hücre topluluğu vardır. Üveadaki melanositler deridekilere benzer. Vitiligo durumunda her iki tip pigment hücre toplulukları muhtemelen deriyi etkileyen aynı patofizyolojik mekanizmalarla etkilenebilir. Vitiligoda görülen en önemli bozukluk oküler inflamasyon ya da üveittir. Üveit şiddet ve lokalizasyon olarak geniş bir spektrum gösterir. Bazı hastalarda subklinik inflamatuvar fundus depigmentasyonu görülür (96). VKH sendromunda vitiligo göz problemlerine eşlik edebilmektedir.

VİTİLİGONUN PSİKİYATRİK YÖNÜ

Vitiligo derinin kronik, pigmentasyon kaybına yol açan bir hastalığı olup, hayatı tehdit etmese de hastaların yaşam kalitesini ve psikolojik durumlarını etkilemektedir. Hastaların özgüven duygularını azaltmakta, kötü vücut imajına ve kötü yaşam kalitesine neden olmaktadır. Hastaların görünüşlerinde değişikliğe yol açarak psikolojik bozukluklara ve sosyal hayatta kısıtlanmalar yol açmakta ve bireysel ilişkileri etkilemektedir. Vitiligo hakkında da çok sayıda çalışma yapılmıştır. Özellikle vücudun görünür yerlerindeki lezyonların ve genital bölge lezyonlarının yaşam kalitesini daha fazla etkilediği öne sürülmektedir (97, 98).

HİSTOPATOLOJİ

Vitiligo hastalarının lezyonel derilerinde melanositler yoktur. Vitiliginöz derinin kenarında, özellikle erken lezyonlarda, yüzeysel dermal lenfositik infiltrat görülebilir (82). Epidermiste pigment ve melanosit kaybı Masson-Fontana boyası ve immünohistokimya ile gösterilebilir. Langerhans hücresi ile karışmasını engellemek için (Langerhans hücresi S100 ile pozitif boyanır) melan A gibi başka melanosit belirteçleri de kullanılabilir (99). Çeşitli melanosit belirteçleri ile vitiligo lezyonlarında yapılan immünohistolojik bir çalışmada epidermiste melanositler saptanmamıştır. Melanosit farklılaşmasında erken dönemde eksprese edilen bir protein olan KİT reseptörünün saptanmaması melanosit prekürsörlerinin olmadığına işaret etmektedir. Sonuç olarak mevcut verilere göre vitiligo lezyonlarında melanositler ya yoktur ya da çok az sayıda bulunmaktadır (78). Depigmente ve pigmente deri sınırında dermiste ve perivasküler alanlarda bazı çalışmalarda inflamatuvar değişiklikler saptanırken bazılarında saptanmamıştır.

Depigmente yamaların periferindeki deri örneklerinin elektron mikroskopik incelemesinde bazal tabakada vakuolizasyon ve ekstrasellüler granüler materyal birikimi saptanmıştır. Değişiklikler hızlı ilerleyen lezyonlarda daha belirgindir. Adenozin trifosfataz, DOPA boyaması, monoklonal antikorlar ve elektron mikroskopisi

kullanılarak yapılan çalışmalarda vitiliginöz derideki Langerhans hücrelerinin sayıları ile ilgili sonuçlar çelişkili olup artmış, azalmış ya da normal olarak bulunmuştur. Özellikle bu hücrelerin daha yuvarlak ve dentritik çıkıntılarının daha kısa olduğu kenar bölgelerinde dejeneratif değişiklikler de izlenmiştir. Ayrıca Langerhans hücrelerinde fonksiyonel bozukluk da saptanmıştır. Tüm bu gözlemler vitiligonun keratinosit-Langerhans-Melanosit ünitesini etkilediğini göstermektedir (4, 78).

PROGNOZ VE SEYİR

Vitiligonun seyri öngörülemez, ancak genellikle yavaş progresyon gösterir. Bazı hastalarda stabil seyredebilirken bazılarında hızlı progresyon gösterebilir. Spontan repigmentasyon %10-20 oranında, çoğunlukla güneş gören yerlerde ve genellikle sınırlı bir alanda görülür. Emosyonel stres, sistemik hastalıklar, güneş yanığı ve gebeliğin vitiligoyu alevlendirdiği bildirilmiştir. Hastalık süresi uzun olanlarda ve Köbner fenomeni olanlarda progresyon riski daha yüksektir. Lökotrişi olanlarda daha kötü bir prognoz bildirilmiştir (85).

AYIRICI TANI

Vitiligo tanısı genelde kolayca konabilmektedir ancak bazı durumlarda tanı güçlüğü çekilebilmektedir.

Nevüs depigmentozus

Ayırıcı tanıya birçok hastalık girmekte olup bunlardan önemli birisi de segmental dağılım gösteren konjenital hipomelanozisle seyreden akromik nevüs olarak da bilinen nevüs depigmentozusdur. Genellikle ya konjenital olarak ya da hayatın birinci yılında ortaya çıkar. Stabil seyreder ve çocuğun büyümesi oranında genişleme gösterir. Perilezyonel deriye göre normal veya normalden az sayıda melanosit içerir, fakat melanin üretimi azalmıştır. Zor olgularda biyopsi gerekebilir (2).Wood ışıısıyla muayenede kontrast artışı görülmez.

Piebaldizm

Otozomal dominant olup doğumda vardır veya kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Deri ve saç etkiler. Karakteristik olarak hastaların çoğunda frontal bölgede orta hatta beyaz bir perçem bulunur. Vücudun ventralinde sıklıkla da frontal bölge, saçlı deri, alın, boyun, gövde ve ekstremitelerde orta hatta görülür. Vitiligonun aksine sırt ortası, kalça, el ve ayakta sık görülmez. Wood ışığı ile belirginleşir. Vitiligonun aksine yamaların periferinde veya içinde normal pigmente veya hiperpigmente maküller olabilir. Lezyonlarda melanosit bulunmaz (100).

Vogt Koyanagi Harada Sendromu

VKH kronik inflamatuvar bir hastalık olup 4 fazdan oluşur. Bu fazlar şunlardır:

- 1)Meningoensefalik fazda ateş, baş ağrısı, meningismus, vertigo, kranial sinir paralizileri, meningoensefalit görülür.
- 2)Bunu takiben bir hafta sonra gelişen üveitik veya akut oküler fazda fotofobi, görmede bulanıklık, bilateral granümatöz üveit ve koroidit görülebilir.
- 3)Konvalesen fazda tedaviden sonra üveit gerilerken koroidde pigment kaybı gelişir. Vitiligo hastaların %63'ünde görülüp lezyonlar genellikle yüz, omuz ve ellerde ortaya çıkar. Vitiligo nadiren üveite öncelik eder. Poliyozis alopesi, disakuzi ve tinnitus görülür.
- 4)Kronik reküren fazda katarakt, glokom, subretinal neovaskülarizasyon ortaya çıkabilir (4, 96, 101)

Waardenburg sendromu (WS)

WS otozomal dominant bir hastalık olup konjenital sensörinöral sağırılık, pigment bozuklukları ve distopia kantom ile karakterizedir. Göğüs, abdomen, sırt ve ön kolda lokalize depigmente lezyonlar ve hipopigmente alanlarda hiper ve normo pigmente lezyonlarla karakterize poliyozis, konjenital sağırılık, distopia kantom ve heterokromik

irisler gibi oftalmolojik bulgular, asimetrik yüz ile ortada kaşların yoğunlaşarak birleşmesi (synophrys), geniş burun kökü gibi çeşitli bulgular görülebilmektedir (102).

İto 'nun Hipomelanozu

Sıklıkla bilateral olarak ve genellikle gövde ve ekstremitelere yerleşim gösteren, girdap, çizgi ve bantlar şeklinde yerleşim gösteren Blashko çizgilerine uyan hipopigmente makül ve yamalarla karakterizedir. Doğumda olabilir veya bebeklik ya da çocukluk döneminde ortaya çıkabilir. Melanosit ve melanozom sayısı normal veya azalmış olabilir, ancak melanin miktarı azalmıştır. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde mental retardasyon ve nöbetler gibi nörolojik, kraniyofasyal dismorfizm, skolyoz ve parmak deformitesi gibi kas-iskelet anomalileri ile strabismus, nistagmus gibi oküler sistem problemleri bulunabilir (71).

Tüberoskleroz (TS)

Hipopigmente maküller, faysal anjiofibromlar, kollajenoma (shagreen patch) ve periungual fibromlar gibi kutanöz bulgularla karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Jinjivada fibromlar ve diş enamellerinde pittingler görülür. Göz, beyin, böbrek, kalp ve akciğerler gibi birçok organda hamartomlar bulunur. Nöbetler, mental retardasyon ve nöropsikiyatrik bozukluklar sık görülür. Maküller %90-100 oranında görülür ve depigmente olmayıp hipopigmentedirler ve fark edilmeleri için açık derililerde wood ışığına ihtiyaç duyulabilir. Makülerin bir ucu oval bir ucu mızrak şeklinde (ash leaf) olabilir (103).

Tinea Versicolor

Tinea versikolor lezyonlarının rengi kahverengiden pembe ve bronz kadar değişiklik gösterebilse de yüz ve üst gövde lezyonları genellikle hipopigmentedir. Tanıyı doğrulamak için nativ preperatla yapılacak inceleme kolay ve güvenilir bir yöntemdir (104).

Lepra

Özellikle tüberküloid formlarda olmak üzere hipopigmente maküller lepranın kardinal bulgularındandır. Lezyonlar iyi veya kötü sınırlı, hafif eritematöz ve değişken derecelerde endüre olabilir. Çoğu lezyonda dokunma, ısı ve ağrı duyularında kısmi veya tam bir kayıp vardır. Histopatolojide köpüksü makrofajlar ile granülomatöz inflamasyon görülür. Lezyonlarda anestezi varsa vitiligodan ayırım kolaydır. Vitiligoda lezyonlar depigmente iken leprada sadece hipopigmentedir. Lepradaki hipopigmente lezyonlar tedavi ile yavaş bir şekilde iyileşir (100).

Pityriasis Alba

Çocuk ve adolesanlarda sık görülüp genelde atopik diatez vardır. Yüz, boyun, omuz ve kolların ekstansör yüzlerine yerleşebilen, kötü sınırlı 0.5-5 cm ebatlı hafif skuamlı, değişen derecelerde eritem gösterebilen hipopigmente makül ve yamalarla karakterizedir. Vitiligodan ayırt etmek genelde kolay olup gerektiğinde histopatolojik inceleme yapılabilir. Melanoz sayı ve boyutunda azalma görülür (71).

Postinflamatuar Hipopigmentasyon

Yüzeyel deri enfeksiyonları veya suçiçeği gibi viral ekzantem sonrası gelişebilir. Öncülük eden erüpsiyon, kriyoterapi ya da yanık gibi travma hikayesi tanı koymada anahtar rol oynar. Endemik treponemal enfeksiyonlarından sonra da ortaya çıkabilir. Sarkoidoz, mikozis fungoides ve folliküler müsinoz gibi hastalıkların doğrudan hipopigmente lezyonlarla başlayabileceği akılda tutulmalıdır. Endürasyon, epidermal atrofi ve alopesi gibi sekonder değişiklikler ayırımında yardımcı olur (104).

Sifiliz

Sifilizin 2. döneminde nadiren boyun, gövde, ekstremiteler ve palmoplantar bölgede depigmente oval veya yuvarlak 1-2 cm çaplı lezyonlar şeklinde lökoderma sifilitikum görülebilir. İki tipi olup birincisinde sifiliz lezyonları öncülük eder ve

postenflamatuvar depigmentasyona uyar. Sifilizin tedavisiyle birkaç ayda iyileşir. İkinci tipinde ide öncelik eden leyon yoktur ve primer lezyon oldukları düşünülmektedir. Öncülük eden döküntü veya genital ülserin, şüphelicensel ilişki hikayesinin varlığı ve pozitif serolojik testlerin varlığı vitiligodan ayırt etmede önemlidir (100).

Mikozis Fungoides

Mikozis fungoides (MF) tipik olarak 30-40 yaşlarında ortaya çıkar. Lezyonlar değişken boyutlarda, hafif skuamlı ya da eritemli, genellikle gövde veya ekstremitelere lokalize hipopigmente makül ve yamalardır. Gerekli hallerde biyopsiye başvurulmalıdır (71).

İdiyopatik Guttat Hipomelanozis

Erişkinlerde sık görülen bir hastalıktır. Lezyonlar genellikle kollar ve bacaklar gibi açık yerlerde görülse de gövde de bulunabilir. Lezyonlar küçük, keskin sınırlı, poligonal ya da angüler olup sıklıkla hipopigmentedir. Histopatolojik incelemede melanosit sayısı normal olup melanozomlarda azalma vardır. Yaşla birlikte yavaş artış gösterip spontan repigmentasyon görülmez. Başlangıç yaşı, dağılım, persistan ve küçük boyutlu maküllerin varlığı, lezyonların birleşme eğiliminde olmaması ve depigmente saçların olmayışı vitiligodan ayırt etmede önemlidir. Gerekirse histopatolojik inceleme de yapılabilir (100).

TEDAVİ

Vitiligo hastaların psikolojilerini oldukça etkileyen, hayat kalitesini bozan ve benlik duygusunu etkileyen bir hastalıktır. Sosyal izolasyona yol açarak depresyona neden olabilir. Hayat kalitesi kadınlarda daha fazla etkilenir. Görünür vücut alanları tutulduğunda psikolojik etkiler daha belirgindir. Bu nedenle bazı hastalarda psikolojik yardım önerilmelidir. Çocukları etkilenen ebeveynlere de psikolojik yardım önerilmelidir (82).

Tüm dünyada vitiligo tedavisi için birçok önleyici ve tedavi edici yöntem kullanılmaktadır. Ancak ideal, etiyolojiye yönelik, etkili bir yöntem henüz bulunamasa da birçok seçenek mevcut olup tatmin edici sonuçlar sağlayabilmektedir. Her tedavinin avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Tedavinin amacı repigmentasyonu sağlamak ve depigmentasyon sürecini durdurmaktır. Tedavide iyi beslenmenin sağlanmasına, genel sağlığın yerinde olmasına, şüpheli altta yatan faktörlerin elimine edilmesine, çeşitli tedavilerle depigmentasyonun süprese edilmesine ve repigmentasyonun stimüle edilmesine çalışılır. Cerrahi müdahaleler tedaviye dirençli, ilerleme göstermeyen hastalarda başvurulacak son seçenektir. Lezyonların yaygın, ilerleyici ve tedaviye dirençli olduğu durumlarda repigmentasyonu indüklemek olası olmayıp hastanın onayı alındıktan sonra geriye kalan sağlam deri alanlarına depigmentasyon ajanlarıyla depigmentasyon oluşturulması akılcı bir yöntem olabilir. (78, 79, 105).

Vitiligoda repigmentasyon perifolliküler, diffüz ve marjinal olmak üzere 3 paternde gözlenir. Tedaviye maksimum yanıt yüz ve boyuna lokalize lezyonlarda alınır ve bunu ekstremita proksimalleri ve gövde lezyonları izler. Ekstremita akrallerinde ise yanıt oranı düşüktür (106).

MEDİKAL TEDAVİLER

1) NUTRİSYONEL TEDAVİ

Vitiligo tedavisine destek olarak beslenmenin rolü özellikle kötü beslenen çocuklarda ve gelişmekte olan ülkelerde daha önce vurgulanmıştır. Vitiligonun başlangıçtaki yayılma döneminde uygun vitaminler, eser elementler ve protein ilavesi özellikle çocuklarda hastalık sürecinde stabilizasyonu sağlayabilir (105).

2) BAKIR

Bakırın rolü tartışmalıdır. Behl'in yaptığı bir çalışmada vitiligo hastalarının %60'ında bakır seviyesi düşük bulunmuştur (107). Bakır ve çinko eksiklerinin çeşitli hayvanlarda hipopigmentasyonu indüklediği bilinmektedir. Kronik aşırı molibden alımında görülen

hipopigmentasyon karaciğerdeki bakır depolarının azalmasıyla ilişkilidir. Çünkü bakır melanogenezde önemli bir rol oynayan ve katalitik bir enzim olan tirozinazın esansiyel bir ögesidir. El-Mofty ve arkadaşları ammoidin (8-MOP) alımını takiben karaciğerden bakırın mobilize olduğunu ve serum bakır seviyesinde yükselme olduğunu gözlemlemiştir (105, 108).

3) SİYANOKOBALAMİN VE FOLİK ASİTİN ROLÜ

Vitamin B12 eksikliği pernisiyöz anemiye neden olur. Çeşitli çalışmalarda vitiligo ve pernisiyöz anemi birlikteliği gözlenmektedir. Vitaminlerin vitiligo patogenezindeki rolleri henüz açıklığa kavuşmuş değildir. Vitiligo hastalarında vitamin seviyelerinin mi yetersiz olduğu yoksa vitamin tedavilerinin mi pigmentasyonu uyardığı bilinmemektedir (109). Bu iki vitamin üzerinde yapılan çalışmalar çelişkilidir. Montes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (110) 15 vitiligo hastasının 5 'inde vitamin B12 (Vit B12) ve 5 'inde folik asit düzeyleri normal düzeyin altında bulunmuştur. Sekiz hastada eş zamanlı parenteral Vit B12 ve askorbik asit tedavisiyle birlikte verilen 3 yıllık folik asit tedavisi sonucu hastalığın progresyonu durmuş ve önemli derecede repigmentasyon sağlanmıştır. Bir çalışmada vitamin B12 seviyeleri hasta grubunda vitamin B12 ortalama seviyesi kontrol grubundan daha düşüktü ($p<0.05$). Folik asit ortalama seviyesi ise hasta ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemektedir (111). Diğer bir çalışmada serum vitamin B12 ve folik asit seviyeleri 48 vitiligo hastasında ve 31 kontrol olgusunda farklı değildi (112). Başka bir çalışmada vitiligo tedavisinde darbant UVB fototerapisinin etkili olduğu gösterilmiş ancak tedaviye vitamin B12 ve folik asit eklenmesinin herhangi bir avantajını saptamamıştır (113)

Juhlin ve Olsson tarafından 100 hasta üzerinde yapılan çalışmada (114) güneşe maruziyetle beraber oral folik asit ve Vit B12 tedavisi sonucu 52 hastada repigmentasyon saptanmıştır. Ancak Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (115) 100 vitiligo hastası ile kontroller arasında serum Vit B12 ve folik asit seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4) DİĞER VİTAMİNLER VE ESER ELEMENTLER

Çinko, manganez, nikel, kobalt, kalsiyum, demir, askorbik asit ve alfa tokoferolün vitiligoda pigmentasyon sürecini etkiledikleri bildirilmiştir (105). Akyol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (116) vitamin E ile birlikte ve tek başına olarak PUVA tedavisinin etkisi araştırılmış ve vitamin E'nin klinik düzelme üzerine bir etkisinin olmadığı, ancak PUVA tedavisine bağlı oksidatif stresi engellediğini/azalttığını öne sürülmüştür.

5) GÜN PERDELERİ

Gün perdeleri lezyonlu bölgelerde güneş yanığını önler ve fotohasarlanmayı azaltarak izomorfik yanıt gelişme riskini azaltır. Ayrıca gün perdeleri normal derinin bronzlaşma derecesini azaltarak vitiligo lezyonları ile olan kontrast farkını azaltırlar (82).

6) KAMUFLAJ

Görünen yerlerdeki özellikle de yüz, boyun veya ellerdeki depigmente makül ve yamalar makyaj ya da topikal boyalarla kapatılabilir. Topikal boyalar daha az sıklıkta uygulanabilir ve eksternal faktörlere genellikle daha dirençlidir (4). Lezyonları kapatmak için kullanılacak kamuflaj yöntemleri kalıcı ve geçici olarak ikiye ayrılır. Kozmetik dövme kalıcı olup 15'ten fazla tona sahip inert demir oksitler ile yapılır. Renkler dermal tabakaya özel tekniklerle implante edilir çıkarılamaz. Özellikle perioral bölge olmak üzere yüzdeki küçük alanlara uygulandığında çok iyi sonuç verir. Ancak uygun standartlarda yapılmadığında dövme ile hepatit, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi enfeksiyonları kapma olasılığı vardır. Ayrıca granümatöz yabancı cisim reaksiyonları, alerjik reaksiyonlar da görülebilir (117).

Geçici kamuflaj yöntemleri potasyum permanganat, indigo karmin gibi likit boyalar, kozmetik kamuflaj ürünleri ve bronzlaştırıcı ajanlardan oluşmaktadır (117).

Fokal vitiligo lezyonları için kamuflaj yöntemleri, ucuz, uygulaması kolay ve yan etkilerinin az olması gibi avantajlara sahiptir ancak yaygın lezyonlarda kullanılamamaktadır (4).

7) KORTİKOSTEROİDLER

Steroidler antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra immünglobulinler ile komplemanların seviyesini azaltarak ve lenfatik sistem aktivitesini azaltarak immün supresif etki göstermektedir (51).

Topikal kortikosteroidler lokalize vitiligoda ilk seçenek olup yüz lezyonlarında, küçük lezyonlarda ve çocuklarda önerilmektedir (106). Atrofi riski ve ağrı nedeniyle intralezyonel steroidlerden kaçınılmalıdır. Uygulamaların üçte birinde atrofi görülebilmektedir (78). Bunun dışında striya, telanjiyektazi, akneiform papüller, rozase benzeri perioral dermatit, perkutanöz absorpsiyona bağlı adrenal yetmezlik gelişebilir. Göz kapaklarına uygulandığında katarakt ve glokoma neden olabilir. Bu nedenle yüz, boyun, intertrijinal alanlar, göz kapaklarında ve çocuklarda uzun süreli potent ve çok potent topikal kortikosteroidlerin kullanımı önerilmemektedir (106, 118). Yan etkilerden korunmak için potent kortikosteroidler 2-4 ay kullanım ile sınırlandırılmalıdır ve 2 ay içinde fark edilebilen bir yanıt alınmadığında tedavi sonlandırılmalıdır (78, 106)

Sistemik kortikosteroidlerin (yüksek doz pulse tedavi, mini pulse rejim ya da günlük düşük dozlarda) yayılmakta olan vitiligoyu hızla durdurduğu ve repigmentasyonu indüklediği iddia edilmektedir. Ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle vitiligo tedavisinde sistemik kortikosteroidler tartışmalıdır (78).

8) TAKROLİMUS VE PİMEKROLİMUS

Takrolimus ve pimekrolimus topikal makrolid inhibitörleri olup spesifik nükleer faktörlerin kalsinörine bağımlı defosforilasyon aktivasyonunu inhibe ederek immün hücre fonksiyonlarını inhibe ederler ve böylece de proinflamatuvar sitokin transkripsiyonunu engellerler (119). Takrolimus T hücrelerinde proinflamatuvar

sitokinler olan interlökin (interleukin- İL)-2, İL-3, İL-4,İL-10, İL-5, interferon (IFN), tümör nekrozis faktör (TNF) ve granülosit makrofaj koloni stimulan faktörü (GM-CSF) kodlayan genlerin ekspresyonlarını downregüle ederek T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Ayrıca in vitro olarak takrolimusla tedavi edilen keratinosit süpernatantlarında melanosit, melanoblast proliferasyonu, kök hücre faktöründe (SCF) ve hücre migrasyonunda rol oynayan metalloproteinaz-9 (MMP-9) aktivitesinde artma görülür. Bu durum melanosit proliferasyon ve migrasyonu için uygun bir ortam oluşturur (120; 106).

Fototerapi ile birlikte kullanıldığında daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Ayrıca excimer lazer ile sinerjistik etki saptanmıştır. Ancak ultraviyole tedavisi ile kombinasyonun fotokarsinogenez riski nedeniyle güvenli olup olmadığı bilinmemektedir. Deride irritasyon yapabilmesi ve uzun dönemde karsinogenez gelişebilmesi gibi endişeler olsa da atrofi, striya, glokom ve katarakt yapmaması topikal kortikosteroidlere iyi bir alternatif olmasını sağlamaktadır (78, 118, 121). Ayrıca özellikle yüz lokalizasyonunda, perioral ve periorbital lezyonlarda kortikosteroidler uzun süre kullanılamadığı için oldukça etkili ve iyi bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Steroidlerle kombine olarak da kullanılabilir. Daha çok diffüz repigmentasyon patterni görülür (120).

9) KALSİPOTRIOL

Kalsipotriol bir vitamin D3 analogudur. Vitiliginöz deri melanositlerinde kalsiyum homeostazisi bozulmuştur. Vitiliginöz deri melanositlerinde ve keratinosit hücre kültürlerinde kalsiyum alımında bozukluk gösterilmiştir. Hücre içi kalsiyumda azalma sonucu redükte tioredoksin konsantrasyonu artar ve tirozinaz aktivitesi ve melanin sentezi azalır. Melanogenezdeki önemleri bilinmese de melanositlerin 1,25 dihidroksivitamin D3 reseptörlerini eksprese ettikleri bilinmektedir. Ayrıca vitamin D3'ün immünmodülatör etkileri de vardır (122).

Vitamin D ligandları başlıca T hücrelerinin erken G1 fazından geç fazına geçişini engelleyerek ve TNF- α , interferon gama (IFN- γ) gibi çeşitli proinflamatuvar

sitokinlerin salınımını inhibe ederek T hücre aktivasyonu üzerinden lokal immünolojik yanıtı düzenler. Vitamin D 3 bileşiklerinin melanosit matürasyonu ve farklılaşmasını etkilediği, ayrıca melanogenezi arttırdığı bilinmektedir (122, 123).

Topikal steroidlerle kombinasyon halinde kullanıldığında monoterapiye göre daha hızlı repigmentasyon, daha uzun süreli stabilizasyon ve daha az yan etki görülmektedir (123). Kalsipotriolun 308-nm xenon chloride excimer lazer fototerapisi ile kombinasyonunda anlamlı bir fark görülmemiştir (124). Bir çalışmada kalsipotriol monoterapisi vitiligo tedavisinde başarılı bulunmamıştır (125). Kalsipotriolün PUVA ile kombinasyonunda daha hızlı repigmentasyon ve daha düşük kümülatif doz alımı olmaktadır (126).

10) FOTOTERAPİ VE FOTOKEKEMOTERAPİ

Fototerapi terapötik amaçlarla iyonize olmayan radyasyon kullanan bir yöntemdir. Ultraviyole (UV) A ve UVB kullanılır. Fotokemoterapi psoralen veya khellin gibi fotoduyarlandırıcılar ile birlikte kullanılmasıdır. Psoralen + UVA; PUVA olarak ve Khellin + UVA ise KUVA olarak adlandırılır. Darbant UVB' (DB-UVB) nin etkinliği psoralenlerin eklenmesiyle (P-DB-UVB) arttırılabilir (127).

Radyasyon endojen kromoforlarca emilir ve UV absorbe eden bu biyomoleküller fotokimyasal reaksiyonlarla çeşitli biyolojik olaylarda rol alırlar ve sonuçta terapötik etkiler ortaya çıkar. UVB için en önemli kromofor nükleer DNA'dır. Nükleotitlerce UVB'nin emilmesiyle başlıca pirimidin dimerleri olmak üzere DNA fotoürünleri oluşur (78, 128). Foto(kemo)terapi deri yüzey alanının %10-20'sinden fazlasının tutulduğu durumlarda ilk seçenektir.

Ultraviyole radyasyonu (UVR) iki yoldan etki göstermektedir. Birincisi immünsüpresyon yaparak melanosit yıkımını durdurur. Çalışmalarda UVB'nin regülatör (süpresif) T hücrelerini indüklediği gösterilmiştir. İkincisi UVR melanosit sayısını ve migrasyonunu indüklemektedir. UVR büyük olasılıkla temel (basic) fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve endotelin-1 (ET-1) gibi melanosit büyüme

faktörlerini arttırarak rezidüel melanosit sayısını arttırmaktadır. Melanosit belirteçlerini eksprese etmediklerinden immünolojik hasardan korunan kıl foliküllerinde bulunan kök hücrelerinin aktivasyonu ile repigmentasyon sağlayacak melanositler oluşabilmektedir (106). UV ayrıca melanosit dentritlerinde uzama ve dallanma sonucunda yüksek melanizasyon gösteren melanozomların keratinositlere transferinde artışa yol açar (129).

En çok kullanılan psoralenler 8-metoksipsoralen (8-MOP, metoksalen), 5-metoksipsoralen (5-MOP, bergapten)'dir. 4,5,8-trimetilpsoralen (TMP, trioksalen) artık kullanılmamaktadır. Psoralenler topikal (topikal PUVA) veya oral (oral PUVA) olarak uygulanmakta ve daha sonra suni UV ışığına veya doğal güneş ışığına (PUVASOL) çıkılmaktadır (78).

PUVA tedavisinin kesin kontrendikasyonları; Tip I deri tipi, malign deri hastalığı, gebe ya da emziriyor olmaktır. Relatif kontrendikasyon ise 12 yaşından küçük olmaktır (10).

PUVA ile hastaların %70-80'inde belli derecelerde repigmentasyon görülürken %20'den azında total repigmentasyon sağlanır (79).

DB-UVB tedavisi pik emisyonu 311 nm civarında olan lambalarla yapılır. Vitiligoda etkinliği ilk olarak 1997'de (130) yapılan bir çalışma ile bildirilmiştir. Bu çalışmada DB-UVB'nin PUVA'dan biraz daha fazla etkili olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Karşılaştırmalı çalışmalarda DB-UVB ve PUVA etkinlikleri benzer oranda, ancak bazılarında PUVA (127) bazılarında ise DB-UVB daha etkin olarak bulunmuştur (131, 132). Bir çalışmada DB-UVB ile indüklenen pigmentasyonun daha stabil olduğu bildirilmiştir (131). DB-UVB etkisini lokal immünsüpresyon yaparak ve kıl foliküllerinin dış kök kılıfında ve dermiste yer alan melanositlerin proliferasyonunu uyarak gösterir. Ayrıca melanogenez ve Melanosit Stimulan Hormon (MSH) üretimi üzerinde stimulan etki gösterir (133). DB-UVB 100 mJ / cm² dozunda başlanır ve yanıtı göre haftalık % 20 oranında doz arttırılarak devam edilir (106). Sekiz saatten fazla süren asemptomatik eriteme ulaşıldıktan sonra doz artışına devam edilmez. Suberitematöz dozlarda da repigmentasyon görülebilir. Haftada 2-3 defa tedavi verilir.

Oral ilaç alımı gerekmediğinden gastrointestinal yan etkiler görülmez. Gebelerde kullanılabilir. Fotoyaşlanma ve fotokarsinogenez riski PUVA'dandaha düşüktür (134). Yapılan bir çalışmada PUVA ile tedavi edilen hastaların %23,6'sında belirgin veya tam repigmentasyon, %36. 8'sinde orta derecede repigmentasyon görülürken DB-UVB grubunda hastaların %41.9'unda belirgin veya tam repigmentasyon, %32,2'sinde ise orta derecede repigmentasyon sağlanmıştır (131). Daha fazla kanıt elde edilinceye kadar vitiligo tedavisinde PUVA için maksimum 1000 j/cm² kümülatif doz ve UVB için maksimum 300 seans önerilmektedir (78).

10 a) YAN ETKİLER

DB-UVB tedavisinde herpes labialis, kaşıntı, ürtiker, semptomatik dermatografizm, eritem görülebilir. PUVA tedavisinde ise kaşıntı, sedasyon, kserozis, akne lezyonlarında şiddetlenme, bulantı, kusma, epigastrik hassasiyet, baş ağrısı, baş dönmesi, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselme, insomnia, uyuklama, normal deri ve lezyonel deri arasında kontrast artışı, eritem ve büllerden yanığa kadar değişen spektrumda fototoksik reaksiyonlar ve Köbner fenomeni gibi yan etkiler görülebilir. Ayrıca likenifikasyon, deskuamasyon, telanjiyektaziler, lentigolar, efelidler, deri yaşlanması, lökoderma punktatum, deri maligniteleri ve katarakt görülebilmektedir (10, 132).

10 b) TOPİKAL PUVA

8-MOP 2.6 mg/L (3.7mg/L konsantrasyonuna kadar) konsantrasyonunda ve daha fototoksik olan TMP 0.33 mg/L konsantrasyonunda kullanılır. 15 dakikalık psoralen banyosundan hemen sonra UVA uygulanır. Yanma riski veya yetersiz tedavi riskini önlemek için her tedavi seansında suyun sıcaklığı aynı olup 37 °C tercih edilir. Karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğunda, gastrointestinal rahatsızlık ya da ileostomi gibi barsaklardan emilim düzeyinin belirsiz olduğu durumlarda, kataraktı olanlarda, göz koruma önlemlerini uygulamada yetersiz olanlarda, kısa ışınlanma zamanı gereken durumlarda (kloströfobi gibi) ve psoralenlerle başka ilaç etkileşimi (warfarin gibi) olasılığında topikal PUVA oral PUVA 'ya tercih edilir (135). Bir

çalışmada topikal PUVA ve sistemik DB-UVB fototerapilerinin benzer etkinlik gösterdiği bulunmuştur (130).

10 c) PUVASOL (Psoralen + Doğal Güneş ışığı)

PUVASOL'da suni UVA yerine doğal güneş ışığı tercih edilmektedir. Oral veya topikal psoralenler, genellikle de daha az toksik olan 5-MOP (1.2 mg/kg) veya tiosalen (0.6 mg/kg) kullanılmaktadır. Tedaviye bahar mevsiminde başlanır. Sabah saat 11:00 ile öğleden sonra 03:00 saatleri arası uygundur. Haftada 2-3 defa uygulanır. Her bir taraf için 5 dakika süre ile başlanıp 45 dakikalık azami süreye ulaşınca kadar her hafta süre 5 dakika uzatılarak devam edilir. Eritem geliştiğinde süre sabit tutulur. Nadiren 30 dakikadan uzun süreye çıkılır. Bulutlu havalarda bulutları aşan UV miktarı değişkenlik gösterdiğinden o gün tedavi atlanır (134).

10 d) KHELLİN + UVA

Khellin bir furokumarindir. Kimyasal yapısı psoralenlere yakın olup benzer fotobiyolojik, fotokimyasal ve fototerapötik özellikler gösterir ancak daha az fototoksik ve fotokarsinojeniktir. Tedavi süresi yeterince uzun tutulduğunda PUVA'ya benzer oranlarda repigmentasyon sağlanmıştır (136). KUVA tedavisi alan 28 hastadan tedaviye 3 aydan uzun süre devam eden 17 hastanın 7'sinde (%41) ortalama 196 seans ve 2,036 J/cm² lik kümülatif dozdan sonra %70'ten fazla repigmentasyon sağlanmıştır. Karaciğer transaminazlarında yükselmelere neden olabilir ve tedavinin kesilmesini gerektirebilir (137).

11) EXCİMER LAZER

Excimer lazer (308 nm) haftada 3 defa kullanıldığında oldukça etkilidir. Tatmin edici repigmentasyon için 12 haftadan uzun tedavi süresi gerekmektedir. Fototerapide olduğu gibi en iyi sonuçlar yüzde sağlanır. Eller ve ayaklar en az yanıt veren bölgelerdir (82).

CERRAHİ TEDAVİLER

Vitiligo klasik tedavilere yanıt vermediğinde ya da duyarsız olduğunda cerrahi tedaviler düşünülebilir. En azından 2 yıl süresince yeni lezyon çıkışının olmaması cerrahi sonuç için önemlidir. Birçok yazar gerçek transplantasyon öncesinde mini graft testini önermektedir. Verici alanda yeni lezyonların ortaya çıkmaması için hastada Köbner fenomeninin ve keloide eğilimin olmaması gerekmektedir. Cerrahi tedavi adayları 12 yaşından küçük olmamalıdır (138).

Tam depigmente lezyonlar ve Fitzpatrick deri tipi III-IV olanlar cerrahi tedavi için en uygun olanlardır. Eklem bölgeleri, dudaklar, göz kapakları, dış genital organlar ve kutanöz kıvrımlarda repigmentasyon başarısı düşüktür. Tedavi sonrası keloid, skar, hiperpigmentasyon, kaldırım taşı görünümü ve enfeksiyonlar görülebilir (140).

Melanosit transplantasyonu için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır (106, 138):

- 1-Kültürü yapılmamış epidermal süspansiyonlar
- 2-Split thickness greftler,
- 3-Full thickness greftler
- 4-Emme bülü (suction) epidermal greftler
- 5- Mini greftleme ve punch greftleme
- 6- İn vitro melanosit kültürü süspansiyonları (Epidermisle birlikte veya tek başına melanositler)

Cerrahi teknikler ile % 91'lere varan başarılar elde edilmektedir (139).

1) Kültürü Yapılmamış Epidermal Süspansiyonlar

Verici alandan % 0,25 tripsin kullanılarak elde edilen hem keratinosit hem de melanositleri içeren epidermal süspansiyonlar alıcı alanda likit nitrojen ile oluşturulan büllere enjekte edilir ya da yüzeysel dermabrazyon ile soyulmuş alanlara ekilir. Hyaluronik asit katılması hücrelerin alıcı alana yapışmalarını kolaylaştırır. Alıcı alan yapışkan olmayan örtülerle 5-7 gün kapatılır ve aylar içinde repigmentasyon gelişir. Skar oluşmaması bu yöntemin bir avantajıdır (106).

2) Emme Bülü Epidermal Greftler

Bu yöntemde verici alan genellikle kalça veya uyluklardır. Epidermal greftler oluşturulan büllelerden alınır. Bu bülleler yeteri derecede negatif basınç uygulayabilen emme aparatları ile elde edilir. Daha fazla melanosit elde etmek için alıcı alana işlemiden önce PUVA tedavisi uygulanabilir (139). Daha sonra epidermal greftler birçok parçaya bölünerek abrazyon yapılan vitiligo lezyonlarına transpante edilir. Her iki alana antibiyotikli merhemler uygulanır ve steril striplerle kapatılır. Alıcı alana basınçlı bandajlar uygulanabilir. Bandajlar 1 hafta sonra açılır. Epitelizasyon tamamlandıktan sonra fototerapiye başlanır (133, 139). Mükemmel kozmetik uyumun sağlandığı sonuçlar elde edilebilmektedir. Yöntemin kolaylığı, yüksek başarı oranları ve iyi kozmetik sonuçlar greftlemede bu yöntemin tercih edilmesini sağlamıştır (133).

3) Split Thickness Greftler

Bu yöntemde öncelikle verici alandan el dermatomu veya düz hemostat ile sabitlenmiş bistüri aracılığıyla 0,1-0,2 mm'lik deri greftleri elde edilir. Greftler aynı yöntemle hazırlanmış alıcı alana yerleştirilir ve emme bülü epidermal greftlerde olduğu gibi tedaviye devam edilir. Palmoplantar bölge ve kıvrım yerlerindeki vitiligo lezyonları için uygun değildir. Bu teknik hızlı sonuç verir ve yüksek başarı oranına sahiptir (139).

4) Mini Greftleme ve Punch Greftleme

Topikal anestezi altında kalça, uyluk, gluteal bölge gibi alnlardan 1,5-2,5 mm çaplarında greftler alınır. Greftler papiller dermise ulaşacak kalınlıkta olmalıdırlar. Daha sonra bu greftler, alıcı depigmente alandaki punch biyopsi ile hazırlanmış alanlara ekilir. Hem verici hem de alıcı alanlar uygun örtüler ile (Steri-Strip ve Tegaderm) ile

kapatılır. Bir hafta sonra örtüler kaldırılır ve fototerapiye başlanır (141). Punch çapı genellikle 1,2 mm'den küçük olduğu zaman minigraft olarak adlandırılır (139)

5) İnvitro Melanosit Kültürü Süspansiyonları (Epidermisle Birlikte veya Tek Başına Melanositler)

İnvitro olarak melanosit sayısının arttırılmasıyla küçük bir deri alanından alınan melanositlerle potansiyel olarak geniş alanların tedavi edilebilmesi bu yöntemin avantajıdır. En önemli dezavantajı çok pahalı olması ve kültür yönteminin kompleks olmasıdır. Kültür için gereken katkı maddelerinin melanositler ve hasta üzerinde gösterebilecekleri etkiler de endişe kaynağıdır (79).

DEPİGMENTASYON TEDAVİLERİ

Vücudun %80'inden fazlasında tedaviye dirençli pigment kaybı olduğunda depigmentasyon tedavileri yapılabilir. Genelde depigmentasyon tedavisi için vücudun %50'den fazlasında pigment kaybının olması istenir. El yüz gibi kozmetik olarak hassas alanlarda yaygın depigmentasyon olduğunda bu tedavi uygulanabilir. Çocuklarda depigmentasyon tedavisi önerilmez. Fototerapi kesildikten sonra depigmentasyon olasılığı her zaman olduğundan vitiligo universaliste depigmentasyon tedavisini önerenler vardır.

1. Monobenzileter Hidrokinon(MBEH); Depigmentasyon tedavisinde en çok tercih edilen yöntemdir. Monobenzon olarak da adlandırılır. Tedavide %20 'lik krem günde 2 defa uygulanır. Üç dört ay içinde yanıt alınmaz ise konsantrasyon %40 a kadar çıkarılabilir ancak %40 'tan fazla olması önerilmez. MBEH tedavisinde pigment kaybı genellikle geri dönüşümsüz olup histolojik olarak melanozom ve melanosit kaybı olur. Deri irritasyonu, kontakt dermatit ve oküler yan etkiler bildirilmiştir. MBEH ile yapılan başarılı depigmentasyondan sonra aşırı güneşe maruziyet sonrası repigmentasyon gelişimi bildirilmiştir (142).

4-Metoksifenol (MF) veya (Mequinol); Bir fenol türevi olup MBEH 'ye benzer melanositotoksik etkiler göstermektedir. Etkinliği kullanım süresiyle korelasyon gösterir. Tirozinazı inhibe eder. MBEH ile kıyaslandığında farkedilbilen pigmentasyon gelişimi için 4-12 gibi çok daha uzun süre gerekmektedir. Yanma, kaşıntı, düzensiz lökoderma ve deri irritasyonuna yol açabilir.

% 88 Fenol; Ucuzdur ve kimyasal peelingte kullanılır. Jeneralize vitiligolu hastalarda normal pigmente alanların depigmentasyonunda bir tedavi seçeneğidir. Bazen skar ve diskromiye yol açabilir. Toksikasyona yol açabileceğinden çok geniş alanlarda kullanılmamalıdır. Yutulduğunda, inhale edildiğinde veya deri ile temasta korozif etki göstermektedir.

Lazerle Depigmentasyon; Depigmentasyon kremlerine yeteri derecede yanıt vermeyen olgularda veya yüz gibi hızlı depigmentasyonun gerektiği alanlarda kullanılabilir. Q-anahartlı ruby (QSR) lazer (694) ve alexandrite (QSA) lazer (755 nm) uygun dalga boyları nedeniyle pigmente lezyonlarda selektif fototermolizis yapar. QSR lazerde terapötik etki hızlı ve güvenlidir, tedavi süresi kısadır ve geniş alanlarda uygulanabilir. QSA lazer QSR lazere göre daha kısa sürede tedavi sağlar ve daha derin doku penetrasyonu sağlar. Lazerle tedavinin ana dezavantajı ağrılı olabileceğinden bazen lokal anestezi gerektirmesidir. QSR lazer tedavisi sonrası repigmentasyon gelişimi bildirilmiştir (142).

1. Monobenzileter Hidrokinon(MBEH): Depigmentasyon tedavisinde en çok tercih edilen yöntemdir. Monobenzon olarak da adlandırılır. Tedavide %20'lik krem günde 2 defa uygulanır. Üç dört ay içinde yanıt alınmaz ise konsantrasyon %40'a kadar çıkarılabilir, ancak %40'tan fazla olması önerilmez. MBEH tedavisinde pigment kaybı genellikle geri dönüşümsüz olup histolojik olarak melanozom ve melanosit kaybı olur. Deri irritasyonu, kontakt dermatit ve oküler yan etkiler bildirilmiştir. MBEH ile yapılan başarılı depigmentasyondan sonra aşırı güneşe maruziyet sonrası repigmentasyon geliştiği bildirilmiştir (142).

2. Metoksifenol (MF) ve Mequinol: Bir fenol türevi olup MBEH'ye benzer melanositotoksik etkiler göstermektedir. Etkinliği kullanım süresiyle korelasyon gösterir. Tirozinazı inhibe eder. MBEH ile kıyaslandığında farkedilebilen pigmentasyon gelişimi için 4-12 ay gibi çok daha uzun süre gerekmektedir. Yanma, kaşıntı, düzensiz lökoderma ve deri irritasyonuna yol açabilir (142).

3. % 88 Fenol: Ucuzdur ve kimyasal peelingte kullanılır. Jeneralize vitiligolu hastalarda normal pigmente alanların depigmentasyonunda bir tedavi seçeneğidir. Bazen skar ve diskromiye yol açabilir. Toksikasyona yol açabileceğinden çok geniş alanlarda kullanılmamalıdır. Yutulduğunda, inhale edildiğinde veya deri ile temasta korozif etki göstermektedir (142).

4. Lazerle Depigmentasyon: Depigmentasyon kremlerine yeteri derecede yanıt vermeyen olgularda veya yüz gibi hızlı depigmentasyonun gerektiği alanlarda kullanılabilir. Q-anahtarlı ruby (QSR) lazer (694) ve alexandrite (QSA) lazer (755 nm) uygun dalga boyları nedeniyle pigmente lezyonlarda selektif fototermolizis yapar. QSR lazerde terapötik etki hızlı ve güvenlidir, tedavi süresi kısadır ve geniş alanlarda uygulanabilir. QSA lazer QSR lazere göre daha kısa sürede tedavi sağlar ve daha derin doku penetrasyonu sağlar. Lazerle tedavinin ana dezavantajı ağrılı olabileceğinden bazen sınırlı uyuşturma gerektirmesidir. QSR lazer tedavisi sonrası repigmentasyon gelişimi bildirilmiştir (142).

BEYİN SAPI İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLERİ (BAEP)

Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (Brainstem auditory evoked potentials) (BAEP) beyin sapındaki işitme siniri ve işitme yollarının fonksiyonlarını değerlendirir. BAEP uygun akustik stimülasyon sonrası 10-15 ms içinde gelişen işitme yollarına ait elektriksel yanıtlardır. Tekrarlayıcı işitsel uyaranlarla oluşan elektriksel potansiyeller saçlı deriye yerleştirilen elektrotlarca saptanıp kaydedilir.

BAEP ardışık dalga formlarından olup bunlardan birden beşe kadar numaralandırılanları iyi bilinmektedir. Bu dalga formları 10 ms 'lık zaman penceresi içinde kaydedilmektedir.

Bu ilk 5 dalganın şu anatomik bölgelerden kaynaklandığı düşünülmektedir:

I. dalga: VIII. sinir aksiyon potansiyeli; distal periferik kısım

II. dalga: Koklear nükleus (ve 8. sinir); proksimal kısım

III. dalga: İpsilateral oliver nükleus; pons

IV. dalga: Lateral lemnisküs nükleus veya aksonları; superior pons

V. dalga: İnférieur kollikulus; inferior ortabeyin

Altıncı, 7. ve daha üst dalgaların klinik önemi bilinmemektedir. Timpanik membran rüptürü, otit, menier gibi dış, orta ve iç kulak bozukluklarında latanslarda uzama olurken interpik latanslarda (İPL) değişiklik olmaz (143, 144).

I. dalga işitsel uyarıdan ortalama 1,4 ms sonra ortaya çıkar ve I. dalga referans alınarak diğer dalgalar belirlenir. Beyin sapı lezyonları absolu latanslarda ve İPL lerde uzamaya yol açar. Alt beyin sapındaki lezyonlarda II. veya III. dalgalarda ve gecikme olur ve I-III ile I-V. İPL 'lerde uzama karakteristiktir. Üst beyin sapı lezyonlarında IV. ve V. dalgalarda gecikme ve III-V ve I-V İPL 'lerde uzama olur. Fakat üst ve alt beyin sapı lezyonları arasında kesin bir ayırım yapmak imkansızdır (143, 144).

Serebellopontin köşe tümörlerinde I-III. İPL 'de uzama olur. Akustik nörinomalarda I. Dalgada bozukluk olup I-III İPL 'de genelde uzama olur. Multipl skleroz gibi demiyelinizan hastalıklarda III-V interpik latansta uzama olabilir.

İşitme bozukluklarında BAEP incelemesinde şu bozukluklar görülebilir:

Tutulan tarafta BAEP dalgalarının oluşmaması,

I., II. Veya III. dalgayı takip eden dalgaların oluşmaması

I-III, I-V ve III-V İPL 'lerde uzama

Yapısal beyin hasarına bağılı komada çoğı hastada BAEP ‘te bozulma görölürken toksik veya metanolik nedenlere bağılı komada ise hastaların çoğunda BAEP normal olup ayırırnda yardımcıdır (143, 144).

Beyin ölümünde de BAEP kullanılır ve şu üç patternden biri görölür:

Tüm dalgalarda kayıp (en sık görölün)

I. dalganın bilateral varlığı

I. dalganın unilateral varlığı (143, 144).

Bu çalışmadaki amacımız vitiligolu hastalarda tiroid hormon ve otoantikör düzeylerini değeriendirip hem kontrollerle karşılaştırarak hem de birbirleri ile ilişkilerini değeriendirerek vitiligoda otoimmünitenin patogenezi ve etiyolojideki rolüne ışık tutmaktı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniğine başvuran vitiligo tanısı almış 40 hasta ile benzer yaş ve cinsiyette olan 20 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu çalışmaya alındı. Hastaların fizik muayenesi yapıp, Wood cihazı ile vitiligo tanısı kesinleştirildi.

Çalışma için Yüzüncü yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Çalışma Değerlendirme Komisyonu tarafından 09.12.2010 ve 06 sayılı etik kurul izni alındı. Çalışmaya katılan hastaların tümünden yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışmamızdaki dışlama kriterleri şunlardı:

- 1- Bilgilendirilmiş olur formu onayı alınmamış hastalar.
- 2-18 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük olmak.
- 3- Bilinen odiyolojik bir hastalığı olmak.
- 4-Akustik travma hikayesi, orta kulak hastalığı hikayesi ve kulak cerrahisi hikayesi olmak.

Tiroid fonksiyonlarını ve tiroid otoantikör düzeylerini belirlemek amacıyla hastalardan kan alındı. Serbest T3, serbest T4, tiroid stimulan hormon (TSH), tiroglobulin, antitiroglobulin (anti TGA) ve antitiroid peroksidaz (anti TPO) antikör düzeyleri hormon immünoassay yöntemiyle ölçüldü. Testler Architect i4000 SR ABBOTT Laboratuvarı cihazı ile yapıldı.

Serum TSH değerleri üst değerin üstünde olup ST3 ve ST4 değerleri normal olanlar subklinik hipotiroidi olarak kabul edildi. Anti-TG ve anti TPO değerleri normalden yüksek olanlarda ise otoimmün tiroidit tanısı konuldu. Serum TSH değerleri üst değerin altında olup ST3 ve ST4 değerleri normal olanlar subklinik hipertiroidi olarak kabul edildi. ST3 ile birlikte ST3 ve ST4 değerleri de düşük olduğunda ise aşikar hipotiroidi olarak kabul edildi.

BAEP testi için Nihon Kohden Neuropack 2 EMG/UP cihazı kullanıldı. BAEP incelemesinde iğne elektrotlar hastanın her bir kulağına ve vertex ile nasion arası bölgeye olmak üzere 3 bölgeye yerleştirildi. Kaydı alınan kulağa 90 dB şiddet ve 15 Hz frekansında işitsel klik uyarı verilirken karşı kulağa da 40 dB şiddetinde maskeleyici bir düz ses uygulandı. Bu işlem her iki kulak için ayrı ayrı yapıldı. Analiz süresi 10 ms idi. Her kulaktan 2000 klik uyarı ile ortalama yapıldı. Test yapıldığı sırada hastalar loş ve sessiz bir odada sırt üstü olarak bir sedyede uzandı. BAEP kayıtlarından I., II., III., IV. ve V. dalga latansları ve I-III, III-IV and I-V interpike latansları (İPL) ölçüldü ve gruplar arasında karşılaştırıldı. Latans ve interpike latanslarda uzama, amplitüd düşüklüğü ve yüksekliği patolojik olarak kabul edildi.

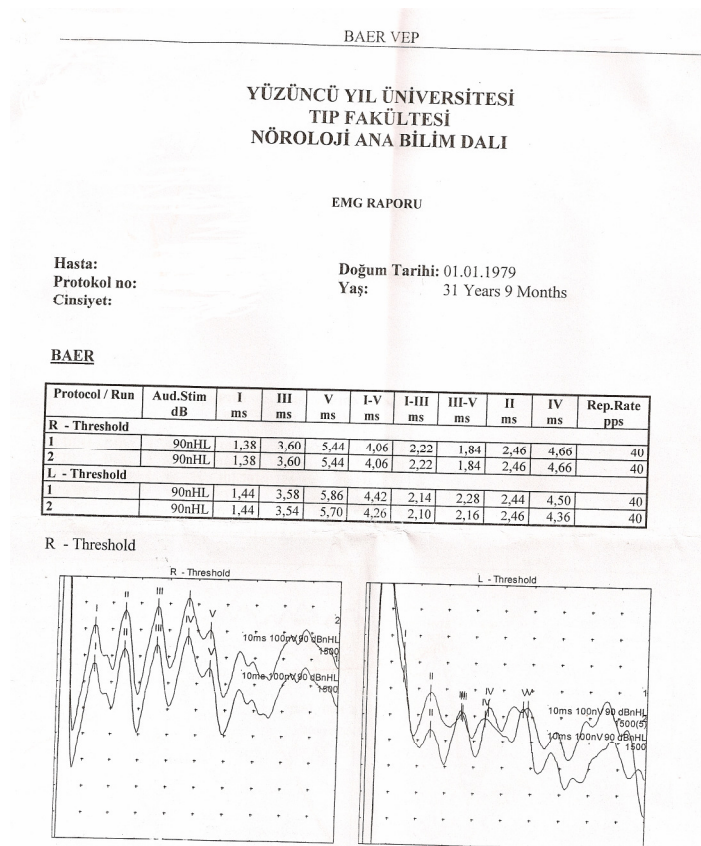
BAEP TESTİNİN YAPILIŞI

BAEP testi için Nihon Kohden Neuropack 2 EMG/UP cihazı kullanıldı. BAEP incelemesinde iğne elektrotlar hastanın her bir kulağına ve vertex ile nasion arası bölgeye olmak üzere 3 bölgeye yerleştirildi. Kaydı alınan kulağa 90 dB şiddet ve 15 Hz frekansında işitsel klik uyarı verilirken karşı kulağa da 40 dB şiddetinde maskeleyici bir düz ses uygulandı. Bu işlem her iki kulak için ayrı ayrı yapıldı. Analiz süresi 10 ms idi. Her kulaktan 2000 klik uyarı ile ortalama yapıldı. Test yapıldığı sırada hastalar loş ve sessiz bir odada sırt üstü olarak bir sedyede uzandı. BAEP kayıtlarından I., II., III., IV. ve V. dalga latansları ve I-III, III-IV and I-V interpike latansları (İPL) ölçüldü ve gruplar arasında karşılaştırıldı. Latans ve interpike latanslarda uzama, amplitüd düşüklüğü ve yüksekliği patolojik olarak kabul edildi.

I-III interpike latanslarında (İPL) uzama beyin sapında, kokleaya yakın 8. kraniyal sinir ile inferior pons arasında, III-IV İPL'sinde uzama orta beyin ve pons arasındaki, I-V İPL'sindeki bir uzama ise periferik koklea ile inferior kollikulus arasında herhangi bir

yerdeki iletim (kondüksiyon) defektine işaret etmektedir (145). Birinci pik latansı primer olarak kokledaki baziler membran ve tüylü hücrelerle ilişkilidir. I-III. İPL ise koklear nükleustan superior kollikulusa aksiyon potansiyelinin iletimiyle ilişkilidir (146).

Şekil 1. Bir BAEP Testi Sonucu Örneği



Şekil 2. BAEP testinin yapıldığı cihaz



İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS programı (Statistical Package for the Social Sciences, version 13.0, SSPS Inc, Chicago, Ill, USA) kullanıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortanca değer (Medyan), ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler bakımından grupları karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla; Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 ($p < 0.05$) ve %1 olarak alındı.

BULGULAR

Vitiligo tanısı almış hastaların 17'si kadın,23'ü erkek; kontrol grubunun ise 7'si kadın,13'ü erkekti. Vitiligolu hastalarda yaş ortalaması $25 \pm 9,38$ yaş (18-51yaş) ve kontrol grubunda ise $30 \pm 8,15$ yaş(18-45 yaş)dı. Vitiligo ve kontrol grubu arasında cinsiyetler ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 2). Hastalık süresi ortalama $36 \pm 73,94$ aydı.

Vitiligo başlangıç yaşı, hastalık süresi ve hasta yaşları açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) Hasta grubunda tüm BAEP parametrelerinde ve ST3 dışındaki diğer tiroid bezi parametrelerinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

(Laboratuvarımızda yaptığımız testlere ait normal aralık parametreleri şöyleydi:

Anti-TGA: 0 - 4,11 IU/mL

Anti-TPO 0 - 5,61 IU/mL

Tiroglobulin: 0,73-84 ng/mL

TSH: 0,35 - 4,94 μ IU/mL

ST3: 1,71-3,71pg/mL

ST4: 0,7 - 1,8 ng/dL)

BAEP parametreleri karşılaştırıldığında tüm parametrelerde hasta grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2).

Anti TPO ve ST4 değeri kontrol grubuna göre yüksek iken tiroglobulin değeri düşük bulundu. Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0,038$; $P=0,029$; $P=0,04$, sırasıyla). Ancak ne hasta grubunda ne de kontrol grubunda tiroglobulin normal değerden daha yüksek bulunmadı.

Anti TGA ortalama ve medyan değerleri kontrol gubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,172$).

ST4 ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($P=0,029$).

Anti-TPO ile RIII arasında korelasyon katsayısı $r= -0,348$ (%34,8) olarak bulundu. Buna göre hasta grubunda anti-TPO artarken RIII % 34,8 oranında azalmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Yine anti-TPO ile R V, R I-III, R IV, LI-V ve LIV arasında da negatif korelasyon (sırasıyla $R= -0,386, -0,375, -0,541, -0,332, -0,443$) vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($P< 0,05$). Anti-TPO ile diğer BAEP parametreleri arasında da yine negatif korelasyon vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P >0,05$).

Anti-TGA ile R I-III, R IV ve L III arasında (sırasıyla $R= -0,336, -0,353, -0,331$) istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif korelasyon vardı ($P< 0,05$). Düşük pozitif korelasyon gösteren iki parametre dışında anti-TGA ile diğer BAEP parametreleri arasında da negatif korelasyon vardı ama istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo4).

Tiroglobulin ile BAEP parametrelerinden herhangi birisi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif veya negatif bir korelasyon yoktu ($P > 0,05$) (Tablo4).

ST3 ile sadece L III-V parametresi arasında %31,6 oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif bir korelasyon vardı ($P< 0,05$). Diğer parametrelerle ST3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı derecede bir korelasyon yoktu. Çalışılan diğer tiroid parametreleri olan TSH ve ST4 ile herhangi bir BAEP parametresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif veya pozitif bir korelasyon saptanmadı (Tablo4).

Tiroid parametrelerinin birbirleri ile ilişkisine baktığımızda anti-TPO ile anti-TGA arasında %74,6 oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı ($r= +0,746$) ($P<0,01$) (Tablo4).

Hastalık süresi, hastaların yaşı ve hastalık başlangıç yaşının hem tiroid parametreleri hem de BAEP parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi yoktu (Tablo4).

Kontrol grubunda TSH ile L III ve L I-III parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon (sırasıyla %51,9 ve %44,7 oranında) vardı. Ayrıca Tiroglobulin ile LIV arasında da istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon (%57,9) vardı. Kontrol grubunda diğer tiroid parametreleri ile çalışılan 16 BAEP

parametresi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif veya negatif bir korelasyon saptanmadı (Tablo 5).

Her bir BAEP parametresi gruplar arasında anormal olgu sayısı açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda L V, L III-V, R IV ve R V parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla anormallik saptandı (Tablo 6).

Tek tek parametreler değil de BAEP normal ve anormal olgu sayısı açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda anormal değerler daha fazlaydı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7).

Gruplar arasında dalga şifti olan hasta sayısı açısından karşılaştırma yapıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla anormallik vardı ($p=0,04$) (Tablo 15), amplitüd düşüklüğü, latans veya intermik latanslarda uzama olan hasta sayısı açısından karşılaştırma yapıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık yoktu ($P > 0,05$)

Hasta grubu ve kontrol grubunda BAEP parametreleri sağ taraf ve sol taraf anormalliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmadı (Tablo 8)

Tiroid parametreleri karşılaştırıldığında hasta grubundaki 16 (%40) ve kontrol grubundaki 4 (%20) olguda tiroid parametrelerinin en az birinde anormallik saptandı (Tablo 9). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P = 0,091$).

Tiroid otoantikor (anti TPO veya anti TGA) pozitifliği gruplar arasında karşılaştırıldığında anti TPO pozitifliği hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($P=0,024$) (Tablo 10)

Anti TGA pozitifliği açısından gruplar karşılaştırıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek anti TGA pozitifliği saptandı. ($P=0,024$) (Tablo 11)

ST3 anormalliği (yükseklik veya düşüklük) açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P=0,769$) (Tablo 12).

TSH anormalliği (yükseklik veya düşüklük) açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P=0,769$) (Tablo 13). Hasta ve kontrol grubunda ST4 parametresi tüm olgularda normal sınırlar içindeydi.

Klinik tiroid hastalığı sadece hasta grubunda ve 2 olguda vardı ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P=0,548$) (Tablo 14).

Tablo 2. Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Hasta Grubu				Kontrol Grubu				
	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak	p
Vitiligo Başlangıç Yaşı	22,24	9,66	5,50	43,00	.	.	.		
Hastalık Süresi (Ay)	65,15	73,94	1,00	360,00	.	.	.		
Yaş (Yıl)	27,70	9,38	18,00	51,00	29,75	8,15	18,00	45,00	,303
R I	1,59	,21	1,10	2,12	1,61	,24	1,17	2,00	,718
R III	3,75	,26	3,16	4,54	3,8	,42	2,88	4,64	,559
R V	5,66	,27	5,14	6,30	5,65	,35	5,04	6,28	,879
R I-V	4,08	,38	3,58	5,64	3,85	,83	,56	4,72	,157
R I-III	2,19	,34	1,58	3,65	2,1825	,38483	1,45	2,92	,947
R III-V	1,90	,27	1,46	2,84	1,84	,33	1,06	2,20	,487
R II	2,66	,33	1,64	3,44	2,79	,45	1,95	3,50	,240
R IV	4,86	,31	3,89	5,40	4,80	,51	3,89	5,94	,573
L I	1,61	,21	,92	2,34	1,60	,29	,91	2,00	,967
L III	3,79	,29	3,22	5,06	3,78	,44	2,55	4,68	,913
L V	5,69	,39	4,84	6,72	5,69	,17	5,34	5,90	,981
L I-V	4,09	,34	3,32	4,86	4,09	,27	3,70	4,71	,892
L I-III	2,24	,28	1,69	3,08	2,18	,37	1,54	3,08	,453
L III-V	1,89	,31	1,10	2,44	1,91	,49	,72	3,07	,841
L II	2,59	,31	1,70	3,20	2,63	,45	1,70	3,80	,691
L IV	4,83	,20	4,52	5,52	5,05	,39	4,48	5,98	,08
ANTİ-TGA	51,52	172,01	,32	1000,00	2,66	3,46	,61	16,11	,172
ANTİ- TPO	114,84	282,73	,04	1000,00	7,37	30,24	,00	135,71	,038
TİROGLOBULİN	10,68	11,32	,10	46,60	19,55	13,17	2,73	39,20	,004
TSH	1,63	1,08	,01	5,92	1,37	,79	,29	2,90	,323
ST3	3,37	1,66	2,27	13,28	2,99	,58	2,08	4,25	,230
ST4	1,25	,40	,91	3,30	1,07	,15	,75	1,30	,029

Tablo 3. Cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

Cinsiyet	ERKEK				KADIN				
	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak	p
Vitiligo Başlangıç Yaşı	21,53	9,57	5,50	43,00	23,72	10,07	11,50	43,00	,583
Hastalık Süresi (Ay)	69,96	83,12	1,00	360,00	55,15	51,37	11,00	186,00	,784
Yaş (Yıl)	27,59	8,79	18,00	51,00	30,11	9,35	18,00	45,00	,238
R I	1,63	,22	1,23	2,12	1,55	,21	1,10	1,90	,147
R III	3,80	,33	2,88	4,64	3,72	,31	3,16	4,40	,346
R V	5,70	,30	5,04	6,30	5,58	,28	5,14	6,26	,145
R I-V	3,94	,64	,56	4,74	4,08	,47	3,54	5,64	,361
R I-III	2,17	,33	1,45	2,92	2,21	,39	1,64	3,65	,666
R III-V	1,88	,24	1,18	2,38	1,87	,35	1,06	2,84	,861
R II	2,70	,41	1,64	3,50	2,69	,34	1,95	3,46	,911
R IV	4,84	,42	3,89	5,94	4,83	,33	3,92	5,56	,916
L I ms	1,6203	,28	,91	2,34	1,58	,17	1,14	1,92	,562
L III	3,83	,41	2,55	5,06	3,71	,21	3,22	4,28	,170
L V	5,73	,37	4,84	6,72	5,64	,27	5,14	6,20	,349
L I-V	4,10	,34	3,32	4,74	4,08	,28	3,52	4,86	,774
L I-III	2,27	,36	1,54	3,08	2,15	,22	1,69	2,71	,172
L III-V	1,89	,43	,72	3,07	1,92	,27	1,50	2,44	,745
L II	2,63	,42	1,70	3,80	2,58	,26	2,00	3,10	,663
L IV	4,9347	,28929	4,48	5,98	4,8735	,31173	4,52	5,72	,457
ANTI TGA	15,10	61,92	,32	396,91	78,70	233,34	,58	1000,00	,193
ANTI TPO	27,58	104,50	,00	650,90	190,02	373,39	,08	1000,00	,855
TİROGLOBULİN	15,27	13,29	,10	46,60	10,13	10,37	,30	36,80	,139
TSH	1,51	1,04	,01	5,92	1,61	,90	,04	3,87	,470
ST3	3,18	,46	2,08	4,25	3,39	2,43	2,10	13,28	,020
ST4	1,18	,21	,91	2,12	1,21	,55	,75	3,30	,224

Tablo 4. Hasta grubunda özellikler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları

	V it il ig a	Has tal k sür esi	Ya ş	R I	R III	R V	R I-V	R I- III	R III- V	R II	R IV	L I ms	L III	L V	L I-V	L I- III	L III- V	L II	L IV	AN TI- TG A	AN TI- TP O	TI RO GL OB	TS H	ST 3	ST 4
Vitiligo Başlangıç Yaşı	1 - 0 6																								
Hastalık Süresi	- - 3	1,0 00																							
Yaş (Yıl)	- 8 5	,06 5	1,0 00																						
R I	- 0 7	,21 0	0,1 26	1,0 00																					
R III	- 1 8	,02 6	0,1 36	0,3 04	1,0 00																				
R V	- 2 1	- ,04 4	- 0,0 11	0,1 90	,46 5*	1,0 00																			
R I-V	- 1 7	- ,24 2	- 0,0 10	- ,50 1*	0,0 46	,59 2*	1,0 00																		
R I-III	- 1 3	- ,22 9	- 0,0 22	- ,43 9*	,56 6*	,34 4*	,62 7*	1,0 00																	
R III-V	- 0 8	- ,12 6	- 0,1 09	- 0,1 13	- ,47 6*	,43 9*	,63 0*	- 0,1 12	1,0 00																
R II	- 0 8	- ,08 2	- 0,1 10	0,1 98	,34 7*	0,0 80	- 0,0 77	0,2 39	- 0,2 39	1,0 00															
R IV	- - 0	,04 2	0,0 58	0,2 59	,61 1*	,43 2*	0,0 72	,34 4*	- 0,2 68	,41 4*	1,0 00														
L I ms	- 1	,31 1	- 0,0 80	0,2 58	,38 6*	0,1 28	- 0,1 37	0,0 74	- 0,1 78	0,2 15	0,1 10	1,0 00													
L III	- 0	- ,02 5	- 0,0 24	0,2 05	,64 3*	,33 2*	0,0 49	,40 7*	- 0,2 68	0,1 68	,47 2*	,38 5*	1,0 00												
L V	- 0 0	,11 1	0,0 12	0,0 80	,44 2*	,35 9*	0,2 40	,32 8*	0,0 11	0,3 07	,39 0*	,61 0*	,35 0*	1,0 00											
L I-V	- 1 2	- ,15 7	0,0 20	- 0,1 10	0,1 30	,33 9*	,49 1*	0,3 07	,32 0*	0,2 23	0,2 59	0,1 09	0,1 89	,75 7*	1,0 00										
L I-III	- 0	- ,03 2	0,0 35	0,0 67	,53 2*	0,2 04	- 0,0 14	0,2 54	- 0,2 91	0,0 22	,49 3*	0,0 36	,73 4*	0,2 72	0,1 83	1,0 00									
L III-V	- 1 3	,03 8	0,0 79	- 0,0 15	- 0,0 04	0,1 92	0,2 96	0,1 55	0,2 54	0,2 03	- 0,0 31	0,2 39	- 0,2 41	,66 2*	,60 9*	- 0,3 08	1,0 00								
L II	- - 0	- ,03 5	- 0,0 96	0,1 65	0,1 30	0,0 73	- 0,1 96	0,0 32	- 0,0 77	,41 6*	0,0 91	0,2 71	0,1 94	0,0 77	0,0 11	- 0,0 97	- 0,0 68	1,0 00							
L IV	- - 0	- ,06 2	0,1 41	0,0 61	,51 8*	0,2 26	0,2 07	,52 0*	- 0,2 43	,38 9*	,44 5*	0,1 88	,40 4*	,44 3*	,39 8*	0,1 65	0,2 44	0,1 55	1,0 00	- 0,1 69					
ANTI- TGA	- 2 1	,04 1	0,2 53	0,0 24	- 0,2 93	- 0,2 99	- 0,1 47	- ,33 6*	0,0 76	- 0,1 77	- ,35 3*	- 0,1 90	- ,33 1*	- 0,2 56	- 0,1 60	- 0,2 12	0,0 07	- 0,2 47	- 0,1 69	1,0 00					
ANTI TPO	- 0 8	- ,01 3	0,0 82	0,0 23	- ,34 8*	- ,38 6*	- 0,2 85	- ,37 5*	- 0,0 04	- 0,2 49	- ,54 1*	- 0,1 17	0,2 41	0,3 09	,33 2*	0,2 02	- 0,0 60	0,1 32	- ,44 3*	,74 6*	1,0 00				
TIROG LOBU LIN	- 0 2	,01 2	0,0 54	- 0,1 95	0,0 99	- 0,0 29	0,1 35	0,2 13	- 0,1 31	0,0 65	0,1 99	- 0,0 86	0,2 40	0,0 52	0,1 61	0,2 88	- 0,1 34	0,0 46	0,0 79	- ,44 8*	- 0,3 00	1,0 00			
TSH	- - 1	,00 2	- 0,2 26	- 0,0 50	- 0,2 22	- 0,0 11	0,0 37	- 0,1 30	0,1 99	0,0 61	- 0,1 98	- 0,0 49	- 0,1 99	0,0 11	0,1 45	- 0,0 71	0,1 14	- 0,2 43	- 0,2 47	0,1 60	0,1 83	- 0,0 96	1,0 00		
ST3	- - 2	,18 8	- 0,1 66	0,0 16	- 0,0 91	0,1 16	0,1 34	- 0,0 96	0,2 11	- 0,0 41	- 0,0 43	- 0,0 32	0,0 65	- 0,1 52	- 0,0 17	0,0 82	- ,31 6*	0,2 63	- 0,0 11	0,0 74	- 0,1 03	0,2 36	- 0,0 67	1,0 00	0,1 63
ST4	- - 1	- ,01 6	- 0,1 87	- 0,0 72	- 0,1 60	0,0 71	0,1 46	- 0,0 23	0,1 37	- 0,1 82	0,1 27	- 0,1 35	0,0 66	- 0,0 59	0,0 72	0,1 29	- 0,1 44	- 0,0 23	- 0,0 99	0,0 89	0,0 15	- 0,1 32	0,1 11	0,1 63	1,0 00

*: p<0.05, **: p<0.01

Tablo 5. Kontrol grubunda özellikler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları

	Yaş (Yıl)	R I	R III	R V	R I-V	R I-III	R III-V	R II	R IV	L I ms	L III	L V	L I-V	L I-III	L III-V	L II	L IV	AN TI- TG A	AN TÝ TPO	TİRO GLOB ULIN	TS H	ST 3	ST 4
Yaş (Yıl)	1																						
R I	0,155	1																					
R III	0,33	,470*	1																				
R V	0,046	0,373	,678**	1																			
R I-V	-0,177	-,448	0,088	0,385	1																		
R I-III	0,197	-,011	,739**	0,364	0,337	1																	
R III-V	-0,139	-,011	-,543*	0,085	0,055	-,690**	1																
R II	0,368	,515	,846**	,568**	-,008	,588**	-,512*	1															
R IV	0,206	,549*	,726**	,698**	0,043	,459*	-,016	,597**	1														
L I ms	0,368	0,332	0,253	0,133	-,027	0,037	0,025	0,033	0,328	1													
L III	0,225	0,011	0,113	-,010	0,068	0,023	-,008	0,186	,522*	1													
L V	0,1	0,155	0,155	0,315	0,007	0,013	0,026	0,065	0,182	0,357	0,052	1											
L I-V	-0,313	-,014	-,045	0,053	0,029	0,007	0,028	0,107	-,019	-,0748**	0,415	0,223	1										
L I-III	0,06	0,001	0,002	0,022	0,066	0,035	0,000	0,014	0,000	0,156	0,022	0,061	1										
L III-V	-0,213	0,039	0,164	0,045	0,014	0,027	0,011	0,028	0,046	-,0281**	-,0170	0,498*	-,033**	1									
L II	0,173	0,054	0,219	-,002	0,048	0,021	0,036	0,028	0,126	-,043*	0,043	0,143	-,0489*	-,070**	1								
L IV	0,013	0,000	0,102	0,094	0,012	0,011	0,005	0,104	0,143	,648**	0,021	0,041	,593**	-,065*	0,447	1							
ANT I- TGA	-0,382	-,007	-,023	-,008	0,018	0,001	0,025	-,026	0,042	0,112	0,160	-,020	0,164	-,033	0,116	0,002	1						
ANT I TPO	0,055	0,004	0,161	0,106	0,013	0,029	0,016	0,001	0,076	0,076	0,035	0,058	0,015	0,005	0,040	0,091	0,076	1					
TİRO OGL OBN	-0,146	-,026	-,021	0,051	0,023	0,007	0,245	0,105	0,132	0,135	0,265	0,279	0,331	0,142	0,114	,579**	0,002	0,184	1				
TSH	0,253	0,022	0,011	0,110	0,017	0,014	0,015	0,011	0,048	0,133	0,193	0,053	0,053	0,443	0,333	0,331	0,035	0,051	0,424	1			
ST3	-0,217	0,033	0,028	0,048	0,043	0,241	0,397	-,275	0,175	0,202	0,078	0,116	0,075	0,153	0,032	0,079	0,24	0,044	0,14	0,342	1		
ST4	-0,133	0,033	0,237	0,178	0,017	0,075	0,207	0,172	0,167	0,147	0,077	0,013	0,020	0,273	0,063	0,028	0,195	0,348	0,133	0,15	,319	1	

*: p<0.05, **: p<0.01

Tablo 6. Her bir BAEP parametresinin gruplar arasında anormal olgu sayısı açısından karşılaştırılması

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		P
	Normal Sayısı	Anormal Sayısı	Normal Sayısı	Anormal Sayısı	
R I	37	3	17	3	0,405
R II	37	3	16	4	0,205
R III	40	0	19	1	0,305
R IV	33	7	19	1	0,05
R V	32	8	19	1	0,032
R I-III	40	0	20	0	0,999
R III-V	39	1	20	0	0,311
R I-V	40	0	20	0	0,999
L I	38	2	17	3	0,25
L II	35	5	16	4	0,469
L III	35	5	18	2	0,769
L IV	29	11	16	4	0,510
L V	32	8	19	1	0,032
L I-III	38	2	20	0	0,147
L III-V	36	4	20	0	0,035
L I-V	38	2	20	0	0,147

Tablo7. BAEP Anormalliğinin gruplar arası karşılaştırılması

BAEP Anormalliği	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Anormal	23		9		0,358
Normal	17		11		

Tablo 8. BAEP anormalliğinin sağ ve sol tarafta karşılaştırılması

BAEP Anormalliğinin Sağ-Sol Taraf Karşılaştırması					
	Sağ taraf Anormal	%	Sol Taraf Anormal	%	p
Hasta grubu	12	30	17	42,5	0,241
Kontrol Grubu	6	30	7	35	0,735

Tablo 9. Tiroid parametrelerinde hasta ve kontrol grubu arasında normal-anormal karşılaştırılması

Test Sonucu	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Anormal	16	40	4	20	0,091
Normal	24	60	16	80	

Tablo 10. Gruplar arasında anti TPO pozitifliği

Test Sonucu	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Anormal	13	32,5	2	10	0,024
Normal	27	67,5	18	90	

Tablo 11. Gruplar arasında anti TGA pozitifliği

Test Sonucu	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Anormal	14	35	2	10	0,024
Normal	26	65	18	90	

Tablo 12. Gruplar arasında ST3 parametresinde anormallik

Test Sonucu	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Anormal	5	12,5	2	10	0,769
Normal	35	87,5	18	90	

Tablo 13. Gruplar arasında TSH parametresinde anormallik

Test Sonucu	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Anormal	3	7,5	1	5	0,769
Normal	37	92,5	19	95	

Tablo 14. Gruplar arasında klinik tiroid hastalığı

Test Sonucu	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Anormal	2	5	0	0	0,548
Normal	38	95	20	100	

Tablo 15 Gruplar arasında dalga şifti olan hasta sayısı açısından karşılaştırma

Dalga şifti	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Dalga şifti var	7	17,5	0	0	0,004
Dalga şifti yok	33	82,5	20	100	

Tablo 16. Gruplar arasında amplitüd düşüklüğü olan hasta sayısı açısından karşılaştırma

Amplitüd düşüklüğü	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Amplitüd düşüklüğü var	14	35	6	30	0.694
Amplitüd düşüklüğü yok	26	65	14	70	

Tablo 17. Gruplar arasında latans veya intermik latanslarda uzama olan hasta sayısı açısından karşılaştırma

Latans veya intermik latanslarda uzama	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Uzama var	4	10	2	10	1.00
Uzama yok	36	90	18	90	

TARTIŞMA

Melanositler nöral krestten kaynaklanan, epidermis, kıl bulbusları, üveal trakt, retina pigment epiteli, iç kulak ve leptomeninkslerde lokalize olan hücrelerdir (147). Vitiligo epidermiste ve kıl folikülünde yer alan fonksiyonel melanositlerde kayıpla giden, depigmente yamalarla karakterize, edinsel, kronik bir pigmentasyon hastalığıdır (2).

Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda vitiligonun melanositlerin yerleştiği diğer organlardaki melanositlerde de kayba yol açabileceği öne sürülmektedir.

Melanositler fotoprotektif rolleri dışında işitmede de çok önemlidir. Bu şaşırtıcı fonksiyon melanositlerin stria vasküleriste bulunmaları ve endolenfatik aksiyon potansiyellerinin oluşumunda görev almalarından kaynaklanmaktadır. Buradaki kayıpları sağırlığa yol açabilmektedir (148). Stria vasküleristeki intermediate hücreler melanositlerdir (149,150). İç kulaktaki melanositler tüylü hücrelerin canlılığı için hayati öneme sahip olan stria vaskülaris ve kokleanın normal fonksiyonlarının sürdürülmesinde, endokoklear potansiyelin oluşumunda ve endolenf ile perilenf arasındaki sıvı ve iyon gradiyentinin sağlanmasında görev alırlar (151). Hayvan deneylerinde iç kulakta kokleadaki düşük melanin seviyesinin işitsel yorgunluk, gürültüye sekonder işitme kaybı duyarlılığında artış ve odiyolojik nöbetlere eğilimi arttırdığı gösterilmiştir (149). Bu nedenle iç kulaktaki tüylü hücreleri çevresel ototoksik ajanlardan koruduğuna inanılmaktadır (150). Bunlar dikkate alındığında vitiligoda bu melanositler de etkilendiğinden elektrofizyolojik çalışmalarla işitme sistemi üzerindeki olası etkilenmeler araştırılabilir. Deri ve iç kulakta melanosit bulunmayan hayvan modellerinde endolenfatik potansiyelin deneklerin çoğunda sıfıra yakın olduğu saptanmıştır (150). Melaninsiz albino hastalarında BAEP’de anormallikler kaydedilmiştir (152). Bu nedenle pigment hücrelerinde meydana gelen değişiklikler veya melanosit yıkımı işitme ve işitme yolları bozukluklarına açabilir.

BAEP kısa akustik stimulusların verildiği sırada kafa yüzeyinde kaydedilen kısa latans potansiyelleridir. Bir dizi pozitif ve negatif dalgadan oluşan bu potansiyeller stimulusun başlangıcından sonraki 10 ms içinde kaydedilmekte ve aşağı işitsel sistemi değerlendirmek için klinik pratikte sık kullanılmaktadır (153). BAEP ayrıca infantlarda işitme taramasında ve işitme siniri tümörü olan akustik nörinoma tanısında kullanılabilmektedir.

Şimdiye kadar vitiligolu hastalarda iç kulak ve beyin sapında melanosit yıkımını gösteren doğrudan kanıtlar bildirilmemiştir. Ancak iç kulaktaki melanositlerin işitme sisteminin fonksiyonlarının korunması ve sürdürülmesinde hayati öneme sahip olduğu düşünüldüğünde BAEP gibi elektrofizyolojik çalışmalarda anormal sonuçlar beklenebilir.

Literatüre baktığımızda vitiligo hastalarında işitmeyi değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu nedenle biz de bu çalışmada vitiligolu hastalarda BAEP ile işitmeyi değerlendirmeyi ve işitme sistemindeki olası subklinik elektrofizyolojik anormallikleri saptamayı hedefledik. Bu sonuçları da vitiligolu olmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırdık.

Tosti ve ark. yaptıkları çalışmada 50 vitiligo hastasının %16'sında sensörinöral hipoakuzi saptamışlar (154). Escalante Escalante-Ugalde ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada vitiligo ve hipoakuzi arasında bir ilişkiye rastlamamıştır (149). Sharma ve arkadaşlarının çalışmasında kontrollere göre anlamlı derecede hipoakuzi görülmüştür (155). Nikiforidis ve arkadaşları hastaların %12.3'ünde odiyolojik anormallikler bildirmişlerdir (146).

Özüer ve ark. 50 vitiligo ve 50 kontrol hastasından oluşan çalışmalarında 2 hastada odiyolojik bozukluk (%4) saptarken BAEP testinde ölçülen latanslar, interpike latanslar ve amplitüdler açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır (149).

Aydoğan ve arkadaşlarının 2005'te yaptığı çalışmada 57 vitiligolu ve 50 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda BAEP ile odiyolojik testler çalışılmış. Ve odiyolojik testlerde hastaların %14'ünde sensorinöral hipoakuzi saptanmıştı. Hastalarla kontroller arasında I, III ve V latansları ile I-III, III-V ve I-V interpik latansları (İPL) karşılaştırılmıştır. Her iki kulakta üçüncü pik latansları ve I-III İPL'lerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar ile sağ kulakta V. pik latansında anlamlı artış saptanmış, diğer latanslar ve İPL'ler arasında ise bir fark görülmemiştir (151). Yazarlar III. ve V. latanslar ile I-III IPL'lerdeki artışın superior olivar nukleus (SON) ve superior beyin sapı ya da inferior kollikulus patolojilerine ve işitme sinirinden koklear nukleusa ve koklear nukleustan SON'a aksiyon potansiyellerinin anormal transmisyonuna ve anormal sinaptik aktiviteye bağlı olduğunu belirtmişlerdir (151).

Tablo 18. BAEP çalışmalarının karşılaştırılması

Yazarlar	L _I	L _{III}	L _V	L _{I-III}	L _{III-V}	L _{I-V}	A _I	A _{III}
Aydoğan ve ark.	N	↑(bilateral)	↑(sağ)	↑(bilateral)	N	N		
Nikifordis ve ark.	↓	N	N	↑	N	N		
Özüer ve ark.	N	N	N	N	N	N	N	N
Hon ve aark.	↓	N	N	↑	N	↑		
Shalaby ve ark.	N	N	N	N	N	N		
Elsaied ve ark.	N	↑(sol)	N	↑(sol)	↑ (sağ)	↑(sol)		
Hong ve ark.	↓	↑	N	↑	N	N		
Çalışmamız	N	N	N	N	N	N		

L: Latans, A: Amplitüd

Elsaied ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada 40 vitiligolu hasta ve 30 sağlıklı kontrol hastasında BAEP testi yapılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Vitiligolu hastaların sol kulağında üçüncü latansta ($p = 0.04$) ve yine vitiligolu hastalarda I-III ve I-V İPL'lerde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (sırasıyla, $P= 0.001$ ve 0.04). Ayrıca yine vitiligolu hastalarda sağ kulak III-V İPL'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($P= 0.02$). Lokalize ve jeneralize vitiligolu hastalar arasında BAEP parametreleri açısından bir fark saptanmamıştır. Çalışmada hastalık süresi ile 5. latans ve I-V İPL arasında negatif korelasyon saptanmış ve bunu hastalığın başlangıcında iç kulak melanositlerinin etkilenmesi sonrasında da stabilleşmesi ile açıklamışlardır. Yine hastalığın yaygınlığı (tutulan vücut yüzey alanı) ile sağ kulağın 1.ve 3. dalga latansları ile pozitif korelasyon görülmüştür. Yazarlar olası elektrofizyolojik değişikliklerin PTA'ya göre (pure tone audiometry) BAEP ile daha iyi saptandığını belirtmiştir. Oluşum mekanizmasının büyük olasılıkla multifaktöriyel olduğu, iç kulaktaki rezidüel melanosit sayısı, kişisel duyarlılık ve vitiligolu hastalarda immünolojik hastalığın doğasıyla ilişkili olabileceğine işaret etmişlerdir (147).

Hong ve arkadaşlarının 2009'da Güney Kore'de 89 vitiligo hastası ve 89 sağlıklı kontrol hastasının katıldığı bir çalışmada kontrollere kıyasla vitiligolu hastalarda birinci pik latansında anlamlı düşüş ve üçüncü pik latansı ile I-III İPL'lerinde anlamlı artışlar saptamışlardır. Birinci dalga latansı koklear mekanizma, baziler membran hareketleri ve tüylü hücrelerle ilişkilidir. Yazarlar birinci dalga pik latansındaki düşüşü vitiligo hastalarında iç kulaktaki melanosit sayısının ya da fonksiyonlarının düşüklüğüne bağlamıştır. Yazarlar mevcut işitme bozukluklarının stria vasküleristeki melanosit ya da intermediate hücrelerin fonksiyonel yıkımına bağlı olabileceğini belirtmektedir (156).

Nikifordis ve arkadaşlarının 1993'te yaptığı çalışmada 30 vitiligo hastası ve 50 sağlıklı kontrol hastasında işitme sistemindeki olası subklinik anomalileri saptamak amacıyla BAEP testi yapılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Birinci pik latansında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ve I-III İPL'lerinde kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Yazarlar tarafından birinci pik latansındaki düşüşün iç kulaktaki melanosit sayısındaki düşüşe bağlı olabileceği ve I-III İPL'lerindeki artışın da işitme sinirinden superior kollikulusa doğru olan anormal

sinaptik aktivite ve transmisyonundan kaynaklanabileceği ya da aksiyon potansiyellerinin bu nükleuslarda geciken senkronizasyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (146).

Shalaby ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı bir çalışmada 30 vitiligo hastası ve 10 sağlıklı kontrol hastasında BAEP testi ve PTA yapılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Hem BAEP testinde hem de PTA testinde vitiligo hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (157).

Çalışmamızda hasta grubunda tüm BAEP parametrelerinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hastalık süresi, hastaların yaşı ve hastalık başlangıç yaşının hem tiroid parametreleri hem de BAEP parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmadı (Tablo4). Bu durum hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda Shalaby ve arkadaşları ile Özür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda olduğu gibi BAEP parametreleri arasında ortalama ve median değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak ortalama değerler üzerinden değil de latans ve interpik latanslarda uzama, amplitüd düşüklüğü gibi anormallikler açısından değerlendirilme yapıldığında aşağıda da belirtildiği gibi hasta grubunda bu anormallikler daha fazlaydı.

Latans ve interpik latanslarda uzama, dalgalarda belirmeme, dalga şiftleri, dalga süpresyonları ve amplitüd düşüklükleri gibi anormallikler açısından da değerlendirme yapıldı. Her bir BAEP parametresi gruplar arasında anormal olgu sayısı açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda L V, L III-V, R IV ve R V parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla anormallik saptandı (Tablo 6). Bu dalgalar pontaki oliver nükleus ile inferior orta beyin arasındaki seviyelerde elektrofizyolojik bozukluklara işaret edebilir.

Tek tek parametreler değil de BAEP incelemesi sonucu anormal olan olgu sayıları karşılaştırıldığında hasta grubunda anormal değerler daha fazlaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7).

Gruplar arasında dalga şifti olan hasta sayısı açısından karşılaştırma yapıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla anormallik vardı ($p=0,04$) (Tablo 15), amplitüd düşüklüğü, latans veya interpik latanslarda uzama olan

hasta sayısı açısından karşılaştırma yapıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmadı ($P > 0,05$)

Hasta grubu ve kontrol grubunda BAEP parametreleri sağ taraf ve sol taraf anormalliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmadı (Tablo 8)

Vitiligo otoimmün kökenli bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Etiyolojide çeşitli teoriler öne sürülmüşse de otoimmün teori en çok benimsenendir. Vitiligoda melanositlere ve çeşitli melanosit proteinlerine karşı otoantikor gelişimi vardır. Bunun hastalık sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Bunların dışında tiroid bezi dahil çeşitli organlara karşı otoantikor gelişimi saptanmaktadır.

Otoimmün hipoteze dayanılarak vitiligoya eşlik edebilen otoimmün hastalıklara yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda ve olgu bildirilerinde tiroid fonksiyon bozuklukları ve otoimmün tiroid hastalıkları ile beraber pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, kronik ürtiker, alopesi areata, psoriasis, astım, sistemik lupus eritematozus (SLE), multipl skleroz, myastenia gravis (MG), inflamatuvar barsak hastalıkları, skleroderma, Sjögren sendromu, Tip I diabetes mellitus (DM) gibi birçok otoimmün kökenli hastalık insidansında sıklıkla artış saptanmıştır (35, 37, 89).

Toplumdaki OTH prevalansı için 1079 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalığın insidansı %9,9 ve kadın erkek oranı 5/1 olarak bulunmuştur. Vitiligo sıklıkla tiroid bezi hastalığından önce ortaya çıktığından vitiligolu hastalarda tiroid fonksiyon testleri ve otoantikorlar için tarama yapmak mantıklı görünmektedir (32). Graves hastalığı % 45 oran ile en sık görülen OTH olarak bulunmuştur (91). Zettinig ve arkadaşlarının 106 vitiligo ve 38 kontrol hastasında yaptığı çalışmada OTH insidansı sırasıyla vitiligolularda %21 ve kontrollerde %3 ($P < 0.01$) olup istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (158). Haşimoto tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında ve Graves hastalığı olanların % 75'inde anti-TPO seviyeleri yükselmiştir. Bu oran sağlıklı insanlarda %10 kadar olup yaşlılarda %30'a kadar yükselebilmektedir (32). Hasta grubunda tiroid otoantikor pozitifliği %37,5 (15 olgu), kontrol grubunda ise %15 (3 olgu) bulundu, aradaki fark...

Tiroid hormonları tiroksin (T4) ve triiodotironindir (T3). Bu hormonlar tiroglobulin (Tg) molekülü içinde sentez edilirler. Anti-TPO antikorunun in vitro olarak tiroid hücre yıkımına aracılık ettiği gösterilmiştir (32). Graves hastalığında veya Graves hipertiroidisinde TSH reseptörüne karşı stimulan antikorlar gelişir. Aşırı T3 ve T4 üretimi sonucu hipertiroidi gelişir. Hipertiroidi tanısı için TSH saptanamayacak kadar düşük (genellikle $<0.1 \mu\text{U/mL}$) seviyelerde olmalıdır. Çoğu hastada ST3 ve ST4 yüksektir. TSH düşüklüğünde ST3 ve ST4 normalse subklinik hipertiroidi tanısı konur (159). Primer hipotiroidi tanısı için TSH seviyesinin yükselmiş olması gerekmektedir. Eğer ST3 ve ST4 düşüklüğü varsa aşikar hipotiroidi, normal aralıkta ise subklinik hipotiroidi tanısı konur (159). Haşimoto tiroditinde tiroid fonksiyonlarında kademeli düşüş, guatr ve histolojik olarak lenfosit infiltrasyonu görülür. Tiroid peroksidaz, tiroglobulin ve TSH reseptörüne karşı otoantikorlar gelişir (160).

Yapılan çalışmalarda tiroid hastalıklarının vitiligoya en sık eşlik eden hastalıklardan biri olduğu görülmüştür. Kakourou ve arkadaşlarının 2005 yılında 54 çocuk ve adolesan vitiligo hastasında yaptığı çalışmada total T3, total T4, TSH, anti-TG ve anti-TPO değerlerine bakılmış. OTH 9 hastada (%24.1) saptanırken 302 kontrol hastasında ise bu oran % 9.6 (29 kişi) olarak saptanmıştır (P = .002). Vitiligolu 13 hastanın 4'ünde ise Haşimoto hastalığı ve diğer 9 hastada subklinik hastalık tespit edilmiştir. Tiroidit ile hastanın yaşı, hastalığın ortaya çıkış yaşı, ortalama hastalık süresi, vitiligonun klinik tipi ve cinsiyet arasında bir ilişki saptanmamıştır. Adolesan yaş grubunda kadınlarda OTH 6 kat daha fazla olup anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Yazarlar östrojenlerin hastalık patogenezinde bir rolü olabileceği belirtmiştir (161).

Daneshpazhooh ve arkadaşlarının 2006'da yaptıkları çalışmada ise 94 vitiligolu (46 kadın, 48 erkek) ve 96 (49 kadın, 47 erkek) sağlıklı kontrol hastasında serbest T3, serbest T4, TSH ve anti-TPO (Tiroid peroksidaz antikor) değerlerine bakılmış. Hasta ve kontrol grubu arasında ST3 ve ST4 testleri açısından bir fark bulunmamıştır. Vitiligolularda TSH düzeyleri kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunup normal TSH sıklığı açısından bir fark saptanmamıştır. Vitiligolularda anti-TPO %18,1 (17 kişi) oranında pozitif iken kontrol grubunda pozitiflik %7.3 (7 kişi) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (32).

Yang ve arkadaşlarının 2009'da vitiligolu 363 çocuk ve 93 sağlıklı kontrol hastasında yaptığı çalışmada hastaların %11,3'ünde (43) ve kontrollerin %4,3'ünde (4) bir veya daha fazla tiroid parametrelerinde bozukluk olup istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardı ($P = 0.04$). Vitiligo grubunda 21 kişiye OTH tanısı konulurken kontrol grubunda hiç kimseye OTH tanısı konulmamıştı. Tiroid parametrelerinde bozukluk saptanan ve OTH tanısı alanların dışında kalan 22 hastanın 15'inde sadece anti-TPO bozukluğu vardı. Bu 22 hastanın tiroid dokusu ultrasonda normal saptanmıştı (162).

Dave ve ark. 35 vitiligo ve 30 kontrol hastasında 2006 yılında yaptığı çalışmada vitiligoluların %57,1'inde tiroid parametrelerinde anormallik saptarken bu oran kontrollerde %10 bulunmuştu ($p<0.05$). Otoantikör pozitifliği hastaların %31,4'ünde varken bu oran kontrollerde %10 saptanmıştır ($p<0.05$) (92)

Arıcan ve ark. yaptıkları çalışmada 121 vitiligolu hasta (58 erkek, 63 kadın) ve 90 (51 kadın, 39 erkek) sağlıklı kontrol hastasında total T3TT3), sT3, total T4 (TT4), ST4, TSH ve anti-TPO değerlerine bakmışlar. Tiroid hormonları ile hastalığın tipleri arasında bir ilişki bulamamışlar. Tüm hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise TSH düzeyi hariç diğer tüm değerler kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Vitiligolu grupta tiroid bozukluğu saptanan 10 (%8.26) olgu bulunmuş, bunlardan beşi hipertiroidi, ikisi hipotiroidi ve üçü subklinik hipotiroidi içermekteymiş. Kontrol grubunda ise 5 (%5.56) olguda tiroid bozukluğu saptanmış. Bunlardan biri hipertiroidi, ikisi subklinik hipertiroidi ve ikisi de subklinik hipotiroidiymiş Vitiligo lezyonlarının yaygınlığı ve aktivitesi ile tiroid hormon bozuklukları arasında direkt bir ilişki bulunamamış (94).

Çalışmamızda tiroid parametreleri karşılaştırıldığında hasta grubunda 16 (%40) ve kontrol grubunda 4 (%20) olguda tiroid parametrelerinin en az birinde anormallik vardı (Tablo 9). Yüzde olarak karşılaştırıldığında 2 katlık bir fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P = 0,091$). Bu olgu sayısının azlığı ile ilişkili olabilir. Yang ve ark. yaptıkları çalışmada 456 olguda vitiligo ve kontrol hastaları arasında anlamlı fark bulunmuştu (162).

Çalışmamızda tiroid otoantikor (anti TPO veya anti TGA) pozitifliği gruplar arasında karşılaştırıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek pozitiflik saptadık ($P=0,042$), bu durum diğer çalışmalar ile uyumluydu (32, 94, 161, 162).

Gruplar anti TPO ve anti TGA pozitifliği açısından tek tek karşılaştırıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek anti TPO pozitifliği ve anti TGA pozitifliği vardı (sırasıyla; $P=0,024$ ve $P=0,024$).

Anti-TPO erken subklinik OTH'nın saptanmasında, immünoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde ve OTH için risk taşıyan kişilerin tespit edilmesinde kullanılan duyarlı bir araçtır (32). Bu nedenle anti TPO'nun vitiligo grubunda daha yüksek olması diğer çalışmalarla (32, 94, 161, 162) hem uyumludur hem de vitiligonun otoimmün karakterini destekleyen bir diğer bulgudur.

ST3 anormalliği, TSH anormalliği (yükseklik veya düşüklük) ve klinik tiroid hastalığı açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık (sırasıyla; $P=0,769$, $P=0,769$, ve $P=0,548$) . Diğer çalışmalarda klinik tiroid hastalığı açısından anlamlı fark görülürken çalışmamızda görülmemesini olgu sayısının düşüklüğüne bağlıyoruz.

Anti TPO ve ST4 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken tiroglobulin anlamlı olarak düşük bulundu. Ancak ne hasta grubunda ne de kontrol grubunda herhangi bir kişide tiroglobulin normal değerden daha yüksek değildi. Kontrol grubunda anti TGA ortalama ve medyan değerleri hasta grubunda daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak anti TGA pozitifliği sıklık açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı.

Biz hastalarımızda tiroid parametreleri ile BAEP parametrelerinin korelasyon gösterip göstermediğini de inceledik.

Hasta grubunda anti TPO artarken RIII % 34,8 oranında azalma göstermekteydi yani negatif korelasyon vardı ve bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Yine anti TPO ile RV, R I-III ve R IV, LI-V ve LIV arasında da negatif korelasyon (sırasıyla % 38,6; %37,5; %54,1; %33,2; %44,3) olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Anti-TPO ile diğer BAEP parametreleri arasında da yine negatif korelasyon vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0,05$).

Anti-TGA ile R I-III, R IV ve L III arasında (sırasıyla $R = -0,336, -0,353, -0,331$) istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif korelasyon vardı ($P < 0,05$). Düşük pozitif korelasyon gösteren iki parametre dışında anti-TGA ile diğer BAEP parametreleri arasında da negatif korelasyon vardı ama istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo4). Otoimmün tiroidite işaret eden anti TGA ve anti TPO yüksekliği ile bazı BAEP parametreleri arasında korelasyonun olması BAEP parametrelerindeki bozulmanın da otoimmün mekanizmalarla ilişkili olabileceğine işaret etmesi açısından önemli bir bulgu olarak görülmektedir.

Tiroglobulin ile BAEP parametrelerinden herhangi birisi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif veya negatif bir korelasyon yoktu ($P > 0,05$) (Tablo4). Ayrıca Tiroglobulin tüm olgularda normal düzeylerdeydi.

Kontrol grubunda TSH ile L III ve L I-III parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon (sırasıyla %51,9 ve %44,7 oranında) saptandı. Tiroglobulin ile LIV arasında da istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon (%57,9) vardı. Kontrol grubunda diğer tiroid parametreleri ile çalışılan 16 BAEP parametresi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif veya negatif korelasyon saptanmadı (Tablo 5). Kontrol grubunda otoantikörler ile korelasyon

olmaması BAEP parametrelerindeki anormalliğin otoimmün mekanizmayla ilişkisini desteklemektedir.

Tiroid parametrelerinin birbirleri ile ilişkisine baktığımızda anti-TPO ve anti-TGA arasında %75,2 oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon vardı. Bu durum bu iki otoantikör yüksekliğinin aynı nedenden dolayı yükseldiğine işaret etmektedir.

ST3 ile sadece L III-V parametresi arasında %31,6 oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif bir korelasyon vardı ($P < 0,05$). Diğer parametrelerle ST3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı derecede bir korelasyon yoktu. Çalışılan diğer tiroid parametreleri olan TSH ve ST4 ile herhangi bir BAEP parametresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif veya pozitif bir korelasyon saptanmadı (Tablo4). Bu tiroid parametreleri otoimmünite ile ilişkili olmadığından BAEP parametrelerindeki bozulmanın otoimmün kaynaklı olabileceğine işaret eden bir başka bulgudur.

SONUÇ

BAEP çalışmamızın sonuçları literatürdeki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde melaninin işitme sistemin oluşumu ve fonksiyonlarının devamında ve iç kulaktaki işitsel stimülusların modülasyonunda önemli roller oynayabileceğine işaret etmektedir. Vitiligonun işitme bozuklukları ve işitme sistemi üzerindeki etkilerinin kanıtlanması için çok merkezli daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Belki de patolojik süreç vitiligolu tüm hastalarda iç kulak melanositlerini ve beyin sapı işitsel yolları etkileyebilir. Ancak daha kesin sonuçlar için özellikle iç kulak ve beyin sapında histopatolojik incelemelerin yapılabileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada otoimmün mekanizmaya işaret eden tiroid otoantikor pozitifliğinin BAEP parametreleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu ilişkiye bildiğimiz kadarıyla literatürde ilk kez bu çalışmada bakılmıştır. İki farklı parametrenin birbirleriyle anlamlı korelasyon göstermesi ortak otoimmün mekanizmaya işaret etme olasılığı nedeniyle önemlidir. Ancak daha fazla hasta serilerinde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

ÇEÇEN İ., Vitiligolu Hastalarda İşitsel Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyelleri, Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid Otoantikor Düzeylerinin İncelenmesi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, VAN, 2011.

Giriş: Vitiligo sık görülen iyi sınırlı, tebeşir beyazı renkte, kutanöz makül ve yamalarla karakterize, fonksiyonel melanositlerin kaybıyla giden bir depigmentasyon hastalığıdır. Etiyoloji ve patogenezi halen tam olarak bilinmemekte ancak otoimmün hipotez öne çıkmaktadır. Vitiligoda sadece deride var olan melanositlerde değil, aynı zamanda iç kulak veya göz gibi melanositlerin bulunduğu diğer organlarda da hasarın olabileceği düşünülmektedir.

Amaç: Vitiligolu hastalarda BAEP (Brainstem Auditory Evoked Potentials, İşitsel Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyelleri) testi yaparak işitme yolları ve beyin sapını değerlendirerek varsa klinik ve subklinik bozukluklarını saptamak ve tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikor düzeylerini inceleyerek etiyolojide yer alan otoimmüniteyi araştırmaktır. Ayrıca otoimmünite ile işitme bozuklukları arasında ilişki olup olmadığı incelenmektedir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, vitiligo tanısı almış 40 hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü alındı. Serbest T3, serbest T4, tiroid stimulan hormon (TSH), tiroglobulin, antitiroglobulin (anti TG) ve antitiroid peroksidaz (anti TPO) antikor düzeylerine bakıldı ve BAEP yapılarak nöroloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun sonuçları karşılaştırılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

Bulgular: Vitiligo ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Anti TPO ortalama düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Anti TGA ortalama düzeyi hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi. Anti TPO ve anti-TGA pozitifliği hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($P < 0,05$). Anti-TPO ile BAEP parametrelerinden sağda üçüncü, dördüncü, beşinci dalgalar ve I-III interpike latansı (İPL) ile solda dördüncü dalga ve I-V İPL arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon vardı ($P < 0,05$). Anti-TGA ile sağda dördüncü dalga, I-III İPL ve solda ise üçüncü dalga arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı. Anti-TPO ile anti-TGA arasında %74,6 oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon bulundu. Her bir BAEP parametresi gruplar arasında anormal olgu sayısı açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda solda V ve III-V sağda IV ve V parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla anormallik saptandı..

Sonuç: Bu çalışmada vitiligolu hastalarda otoimmün mekanizmaya işaret eden anlamlı derecede tiroid otoantikor pozitifliğini saptandı ve ayrıca bunun BAEP parametreleri ile ilişkisi değerlendirildi. İki farklı parametrenin birbirleriyle anlamlı korelasyon göstermesi ortak otoimmün mekanizmaya işaret etme olasılığı nedeniyle önemlidir. Ancak daha fazla hasta serilerinde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Anti-TGA, Anti-TPO, BAEP, otoimmünite, tiroid, vitiligo

ABSTRACT

Evaluation of Brainstem Auditory Evoked Potentials, Thyroid Function tests and Thyroid Autoantibodies in Patients with Vitiligo

Background: Vitiligo is a common depigmenting skin disorder characterized by well-defined, chalk-white cutaneous macules and patches caused by loss of functional melanocytes. Etiology and pathogenesis is not yet fully understood but autoimmune hypothesis is the most important in the pathogenesis of vitiligo. It is suggested that not only melanocytes in the skin are affected. Damage can also occur in similar ways to melanocytes within other organs such as the eye and inner ear.

Objective: The aim of this study was to evaluate the brain stem and auditory pathway functions by performing BAEP (Brainstem Auditory Evoked Potentials) test in patients with vitiligo and to detect any possible clinical and subclinical disorders. We sought to investigate autoimmune etiology by examining the thyroid function tests and thyroid autoantibody levels. Also we evaluated whether there is any relationship between auditory functions and autoimmunity.

Materials and Methods: Forty patients diagnosed with vitiligo and 20 healthy volunteers admitted to the dermatology outpatient clinic Yuzuncu Yil University, faculty of medicine, Department of Dermatology were enrolled in our study. Free T3, free T4, thyroid stimulating hormone (TSH), thyroglobulin, antithyroglobulin (anti-TG) and antithyroid peroxidase (anti-TPO) antibody levels were examined and BAEP tests were assessed by a neurology specialist. The results of patient and control groups were compared and statistical analysis was performed.

Results: There wasn't a statistically significant difference in terms of gender and age between vitiligo and control groups. In the patient group anti-TPO average level was significantly higher than the control group. Although the average level of anti-TGA was higher in the patient group it was not significant. Anti-TPO and anti-TGA positivity was statistically significantly higher in the patient group ($P < 0.05$). A statistically significant negative correlation ($P < 0.05$) was detected between anti-TPO and lead III, IV, V latency and I-III interpeak latency (IPL) of right ear together with lead IV latency and I-V IPL of left ear in the patient group. Lead IV latency and I-III IPL of right ear together with lead III latency of left ear showed statistically significant negative correlation with anti-TGA. A statistically significantly positive correlation was found between anti-TPO and anti-TGA and the rate was 74.6%. When each BAEP parameter was compared between the two groups in terms of abnormal number of cases a statistically significantly more abnormality were detected in the V latency and III-V IPL of left ear together with IV and V latency of the right ear.

Conclusion: In this study a statistically significantly thyroid autoantibody positivity was detected suggesting an autoimmune mechanism in patients with vitiligo. And also the relationship between BAEP parameters thyroid autoantibody positivity were evaluated. The significant correlation between two different parameters we showed in our study is important because of the possibility that this may suggest a common autoimmune mechanism. However, further studies are needed to be done more large patient series.

Key words: Anti-TGA, Anti-TPO, BAEP, autoimmunity, thyroid, vitiligo

KAYNAKLAR

- 1- Dell'Anna ML, Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res* 2006; 19: 406-11.
- 2- Taieb A, Picardo M, VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res* 2007; 20: 27-35.
- 3- Bystryń JC. Immune Mechanisms in Vitiligo. *Clin Dermatol* 1997; 15: 853-61.
- 4- Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38: 647-66.
- 5- Halder RM. Childhood Vitiligo. *Clin Dermatol* 1997; 15: 899-906.
- 6- Nordlund JJ. The Epidemiology and Genetics of Vitiligo, *Clin Dermatol* 1997; 15: 875-8.
- 7- Tamer E, İlhan MN, Polat M, Lenk N, Alli N. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. *J Dermatol* 2008; 35: 413-8.
- 8- Arıcan Ö, Koç K, Ersoy L. Clinical characteristics in 113 Turkish vitiligo patients. *Acta Dermato Venerol Alp Panonica Adriat* 2008; 17: 129-32.
- 9- Castanet J, Ortonne JP. Pathophysiology of Vitiligo. *Clin Dermatol* 1997; 15: 845-51.

- 10- Njoo MD and Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 167-81.
- 11- Shajil EM, Chatterjee S, Agrawal D, T Bagchi, Begum R. Pathomechanism and gene polymorphism in vitiligo. *Indian J Exp Biol* 2006; 44: 526-39.
- 12- Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res* 2007; 20: 271–8.
- 13- Boissy RE, Manga P. On the etiology of contact/occupational vitiligo. *Pigment Cell Res* 2004; 17: 208–14.
- 14- Liu JB, Li M, Chen H, Zhong SQ, Yang S, Du WD, Hao JH, Zhang TS, Zhang XJ, Zeegers MP. Association of vitiligo with HLA-A2: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 205–13.
- 15- Zamani M, Spaepen M, Sghar SS, Huang C, Westerhof W, Nieuweboer-Krobotowa L, Cassiman JJ. Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. *Br J Dermatol* 2001; 145: 90-4.
- 16- Taştan HB, Akar A, Orkunoğlu FE, Arca E, İnal A. Association of HLA class I antigens and HLA class II alleles with vitiligo in a Turkish population. *Pigment Cell Res* 2004; 17: 181–4.
- 17- Arcos-Burgos M, Parodi E, Salgar M, Bedoya E, Builes JJ, Jaramillo D, Ceballos G, Uribe A, Rivera N, Rivera D, Fonseca I, Camargo M, Palacio LG. Vitiligo: complex segregation and linkage disequilibrium analyses with respect to microsatellite loci spanning the HLA. *Hum Genet* 2002; 110: 334-42.
- 18- Fain PR, Babu SR, Bennett DC, Spritz RA. HLA class II haplotype DRB1*04-DQB1*0301 contributes to risk of familial generalized vitiligo and early disease onset. *Pigment Cell Res* 2006; 19: 51-7.
- 19- Casp CB, She JX, McCormack WT. Genes of the LMP/TAP cluster are associated with the human autoimmune disease vitiligo. *Genes Immun* 2003; 4: 492-9.

- 20- Jin SY, Park HH, Li GZ, Lee HJ, Hong MS, Park HJ, Park HK, Seo JC, Yim SV, Chung JH, Lee MH. Association of estrogen receptor 1 intron 1 C/T polymorphism in Korean vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 2004; 35: 181-6.
- 21- Türsen U, Kaya TI, Erdal ME, Derici E, Gündüz O, İkizoğlu G. Association between catechol-O-methyltransferase polymorphism and vitiligo. *Arch Dermatol Res* 2002; 294: 143-6.
- 22- Birlea S, Birlea M, Cimponeriu D, Apostol P, Cosgarea R, Gavrilă L, Tigan S, Costin G, Das P. Autoimmune diseases and vitamin D receptor Apa-I polymorphism are associated with vitiligo in a small inbred Romanian community. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 209-14.
- 23- Blomhoff A, Kemp EH, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Husebye ES, Akselsen HE, Lie BA, Undlien DE. CTLA4 polymorphisms are associated with vitiligo, in patients with concomitant autoimmune diseases. *Pigment Cell Res* 2005; 18: 55-8.
- 24- Canton I, Akhtar S, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Blomhoff A, Watson PF, Weetman AP, Kemp EH. A single-nucleotide polymorphism in the gene encoding lymphoid protein tyrosine phosphatase (PTPN22) confers susceptibility to generalised vitiligo. *Genes Immun* 2005; 6: 584-7.
- 25- Onay H, Pehlivan M, Alper S, Ozkinay F, Pehlivan S. Might there be a link between mannose binding lectin and vitiligo? *Eur J Dermatol* 2007; 17: 146-8.
- 26- Gauthier Y, Cario Andre M, Taieb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy?. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 322-32.
- 27- Baharav E, Merimski O, Shoenfeld Y, Zigelman R, Gilbrud B, Yechezkel G, Youinou P, Fishman P. Tyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo. *Clin Exp Immunol* 1996; 105: 84-8.
- 28- Ongenae K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 90-100.

- 29- Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol* 1993; 2: 145-53.
- 30- Kubota A, Komiyama A, Tanigawa A, Hasegawa O. Frequency and clinical correlates of vitiligo in myasthenia gravis. *J Neurol* 1997; 244: 388-9.
- 31- Hegedüs L, Heidenheim M, Gervil M, Hjalgrim H, Hoier-Madsen M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 120-3.
- 32- Daneshpazhooh M, Mostofizadeh G M, Behjati J, Akhyani M, Robati RM. Anti-thyroid peroxidase antibody and vitiligo: a controlled study. *BMC Dermatol* 2006 10; 6: 3.
- 33- Mandry RC, Ortíz LJ, Lugo-Somolinos A, Sánchez JL. Organ-specific autoantibodies in vitiligo patients and their relatives. *Int J Dermatol* 1996; 35: 18-21.
- 34- Naughton GK, Reggiardo D, Bystryn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 978-81.
- 35- 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: 1078-80.
- 36- Song YH, Connor E, Li Y, Zorovich B, Balducci P, Maclaren N. The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo. *Lancet* 1994; 344: 1049-52.
- 37- Kemp EH, Gawkrödger DJ, MacNeil S, Watson PF, Weetman AP. Detection of tyrosinase autoantibodies in patients with vitiligo using ³⁵S-labeled recombinant human tyrosinase in a radioimmunoassay. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 69-73.

- 38- Kemp EH, Waterman EA, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Autoantibodies to tyrosinase-related protein-1 detected in the sera of vitiligo patients using a quantitative radiobinding assay. *Br J Dermatol* 1998; 139: 798-805.
- 39- Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Immunoprecipitation of melanogenic enzyme autoantigens with vitiligo sera: evidence for cross-reactive autoantibodies to tyrosinase and tyrosinase-related protein-2 (TRP-2). *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 495–500.
- 40- Xie Z, Chen D, Jiao D, Bystryń JC. Vitiligo antibodies are not directed to tyrosinase. *Arch Dermatol* 1999; 135: 417-22.
- 41- Kemp EH. Autoantibodies as Diagnostic and Predictive Markers of Vitiligo. *Autoimmunity* 2004; 37: 287-90.
- 42- Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Autoantibodies to human melanocyte-specific protein pmel17 in the sera of vitiligo patients: a sensitive and quantitative radioimmunoassay (RIA). *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 333-8.
- 43- Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med* 1998; 188: 1203-8.
- 44- 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: 891-7.

- 45- Palermo B, Campanelli R, Garbelli S, Mantovani S, Lantelme E, Brazzelli V, Ardigo M, Borroni G, Martinetti M, Badulli C, Necker A, Giachino C. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 326-32.
- 46- Waterman EA, Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Autoantibodies in vitiligo patients are not directed to the melanocyte differentiation antigen MelanA/MART1. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 527-32.
- 47- 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: 923-30.
- 48- Hedstrand H, Ekwall O, Olsson MJ, Landgren E, Kemp EH, Weetman AP, Perheentupa J, Husebye E, Gustafsson J, Betterle C, Kämpe O, Rorsman F. The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Biol Chem* 2001; 276: 35390-5.
- 49- Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* 1996; 148: 1219-28.
- 50- Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity* 2001; 34: 65-77.
- 51- Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 865-76.

- 52- van den Boorn JG, Konijnenberg D, Delleman TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, Vyth-Dreese FA, Luiten RM. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2220-32.
- 53- Oyarbide-Valencia K, van den Boorn JG, Denman CJ, Li M, Carlson JM, Hernandez C, Nishimura MI, Das PK, Luiten RM, Le Poole IC. Therapeutic implications of autoimmune vitiligo T cells. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 486-92.
- 54- Mahmoud F, Abul H, al-Saleh Q, Haines D, Burleson J, Morgan G. Peripheral T-cell activation in non-segmental vitiligo. *J Dermatol* 1998; 25: 637-40.
- 55- Mahmoud F, Abul H, Haines D, Al-Saleh C, Khajeji M, Whaley K. Decreased total numbers of peripheral blood lymphocytes with elevated percentages of CD4+CD45RO+ and CD4+CD25+ of T-helper cells in non-segmental vitiligo. *J Dermatol* 2002; 29: 68-73.
- 56- Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J. Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem* 2000; 108: 262-67
- 57- Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Buttner G, Swanson N, Korner C, Ehrke C. Increased monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 14-8.
- 58- Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Swanson NN, Steinkraus V. Increased in vitro expression of beta 2-adrenoceptors in differentiating lesional keratinocytes of vitiligo patients. *Arch Dermatol Res* 1993; 285: 216-20.

- 59- 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.
- 60- Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Preda S, Orecchia G. Catecholamines increase in the urine of non-segmental vitiligo especially during its active phase. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 111-6.
- 61- Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Gütlich M, Lemke KR, Rödl W, Swanson NN, Hitzemann K, Ziegler I. Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin. *Science* 1994; 263: 1444-6.
- 62- Yu HS. Melanocyte destruction and repigmentation in vitiligo: A model for nerve cell damage and regrowth. *J Biomed Sci* 2002; 9: 564-73.
- 63- Giovannelli L, Bellandi S, Pitozzi V, Fabbri P, Dolara P, Moretti S. Increased oxidative DNA damage in mononuclear leukocytes in vitiligo. *Mutat Res* 2004; 556: 101-6.
- 64- Sravani PV, Babu NK, Gopal KV, Rao GR, Rao AR, Moorthy B, Rao TR. Determination of oxidative stress in vitiligo by measuring superoxide dismutase and catalase levels in vitiliginous and non-vitiliginous skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 268-71.
- 65- Koca R, Armutcu F, Altinyazar HC, Gürel A. Oxidant-antioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 406-9.
- 66- Schallreuter KU. Successful Treatment of Oxidative Stress in Vitiligo. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1999; 12: 132-8.

- 67- Kroll TM, Bommiasamy H, Boissy RE, Hernandez C, Nickoloff BJ, Mestrlil R, Caroline, Le Poole I. 4-Tertiary butyl phenol exposure sensitizes human melanocytes to dendritic cell-mediated killing: relevance to vitiligo. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 798-806.
- 68- Yang F, Boissy RE. Effects of 4-tertiary butylphenol on the tyrosinase activity in human melanocytes. *Pigment Cell Res* 1999; 12: 237-45.
- 69- Im S, Hann SK, Park YK, Kim HI. Culture of melanocytes obtained from normal and vitiligo subjects. *Yonsei Med J* 1992; 33; 344-50.
- 70- Hedley SJ, Metcalfe R, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Mac Neil S. Vitiligo melanocytes in long-term culture show normal constitutive and cytokine-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 and major histocompatibility complex class I and class II molecules. *Br J Dermatol* 1998; 139: 965-73.
- 71- Herane MI. Vitiligo and leukoderma in children. *Clin Dermatol* 2003; 21: 283-95.
- 72- Boisseau-Garsaud AM, Vezon G, Helenon R, Garsaud P, Saint-Cyr I, Quist D. High prevalence of vitiligo in lepromatous leprosy. *Int J Dermatol* 2000; 39: 837-9.
- 73- Toker SC, Sarıcaoglu H, Karadogan SK, Mistik R, Baskan EB, Tunalı S. Is there any relation between vitiligo and cytomegalovirus?. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 141–2
- 74- Akar A, Yapar M, Aksakal AB. Vitiligo: cytomegalovirus associated? *Pigment Cell Res* 2002; 15: 134.
- 75- Akcan Y, Kavak A, Sertbas Y, Olut AI, Korkut E, Bicik Z, Kisacik B. The low seropositivity of hepatitis B virus in vitiligo patients *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 110-1.

- 76- Norris DA, Horikawa T, Morelli JG. Melanocyte destruction and repopulation in vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994; 7: 193-203.
- 77- Le Poole C, Boissy RE. Vitiligo. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 3-14.
- 78- Ortonne JP. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. İspanya, 2'nci baskı, Mosby Elsevier, 2008; 913-63.
- 79- Halder RM, Taliaferro SJ. Vitiligo. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7 th ed. New York: McGraw-Hill; 2008; 616-22.
- 80- Ramrath K, Stolz W. Disorders of Melanin Pigmentation. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, Braun-Falco's *Dermatology*, 3. Baskı. Heidelberg, Springer Medizin Verlag; 2009; 957-82.
- 81- Linthorst Homan MW, Spuls PI, de Korte J, Bos JD, Sprangers MA, van der Veen JP. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 411-20.
- 82- Halder RM, Chappell JL. Vitiligo update. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 86-92.
- 83- Hu Z, Liu JB, Ma SS, Yang S, Zhang XJ. Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 114-6.
- 84- Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E, Bodemer C, Eschard C, Viseux V, Labreze C, Plantin P, Barbarot S, Vabres P, Martin L, Paul C, Lacour JP. Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: a prospective observational study. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 945-9.

- 85- Hann SK, Nordlund JJ. Clinical features of generalized vitiligo. Ed. Hann SK, Nordlund JJ. Vitiligo: a monograph on the basic and clinical science. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2000; 35–48.
- 86- Abu Tahir M, Pramod K, Ansari SH, Ali J. Current remedies for vitiligo. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 516-20.
- 87- Huggins RH, Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. *Acta Dermato Venerol Alp Panonica Adriat* 2005; 14: 137-42.
- 88- Liu JB, Li M, Yang S, Gui JP, Wang HY, Du WH, Zhao XY, Ren YQ, Zhu YG, Zhang XJ. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 327-31.
- 89- Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 208-14.
- 90- Wiebolt J, Koeleman BPC, van Haeften TW. Endocrine autoimmune disease: genetics become complex. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 1144-55.
- 91- Chabchoub G, Mnif M, Maalej A, Charfi N, Ayadi H, Abid M. Epidemiologic study of autoimmune thyroid disease in south Tunisia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2006; 67: 591-5.
- 92- Dave S, D' Souza M, Thappa DM, K. S Reddy, Bobby ZB. High frequency of thyroid dysfunction in Indian patients with vitiligo. *Indian J Dermatol* 2003; 48: 68-72.
- 93- Uncu S, Yaylı S, Bahadır S, Ökten A, Alpay K. Relevance of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Int J Dermatol* 2011; 50: 175–9.

- 94- Arıcan Ö, Şaşmaz S, Çetinkaya A. Vitiligo tip ve progresyonunda tiroid hormonlarının rolü. *Türkderm* 2003; 37: 269-73.
- 95- Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Oetting WS, Ortonne JP. Genetic Hypomelanoses. Ed. Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Oetting WS, Ortonne JP. *The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology Acquired Depigmentation*. Blackwell Publishing, 2'nci baskı. 2006; 551-98.
- 96- Mills MD, Albert DM. Ocular and Otic Findings in Vitiligo. Ed. Hann SK, Nordlund JJ. *Vitiligo: a monograph on the basic and clinical science*. Oxford, Blackwell Science, 2000; 81-8.
- 97- Radtke MA, Schäfer I, Gajur A, Langenbruch A, Augustin M. Willingness-to-pay and quality of life in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2009; 161: 134-9.
- 98- Ongenaes K, Van Geel N, De Schepper S, Naeyaert JM. Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1165-72.
- 99- Özpoyraz M, Acar A. Pigmentasyon bozuklukları. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 1445-1528.
- 100- Sheth PB. Differential Diagnosis of Vitiligo Vulgaris. Ed. Hann SK, Nordlund JJ. Ed. *Vitiligo: a monograph on the basic and clinical science*. Oxford, Blackwell Science, 2000; 101-120.
- 101- Andreoli CM, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006; 46: 111-22.

- 102- Konno P, Silm H. Waardenburg syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 330-3.
- 103- Tsao H. Neurofibromatosis and Tuberous Sclerosis. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. İspanya, 2'nci baskı, Mosby Elsevier, 2008; 913-63.
- 104- Bologna JL. A clinical approach to leukoderma. *Int J Dermatol* 1999; 38: 568-72.
- 105- Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 262-75.
- 106- Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Res* 2008; 22: 42–65.
- 107- Behl PN. Copper therapy in vitiligo – current status. *Asian Clin Dermatol* 1994; 1: 39–41.
- 108- Jalel A, Soumaya GS, Hamdaoui MH. Vitiligo treatment with vitamins, minerals and polyphenol supplementation. *Indian J Dermatol* 2009; 54: 357-60.
- 109- Don P, Iuga A, Dacko A, Hardick K. Treatment of vitiligo with broadband ultraviolet B and vitamins. *Int J Dermatol* 2006; 45: 63-5.
- 110- Montes LF, Diaz ML, Lajous J, Garcia NJ. Folic acid and vitamin B12 in vitiligo: a nutritional approach. *Cutis* 1992; 50: 39-42.
- 111- Park HH, Lee MH. Serum levels of vitamin B12 and folate in Korean patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 66-7.
- 112- Balci DD, Yonden Z, Yenin JZ, Okumus N. Serum homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in vitiligo. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 382-3.

- 113- Tjioe M, Gerritsen MJ, Juhlin L, van de Kerkhof PC. 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: 369-7.
- 114- 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: 460-2.
- 115- Kim SM, Kim YK, Hann SK. Serum levels of folic acid and vitamin B12 in Korean patients with vitiligo. *Yonsei Med J* 1999; 40: 195-8.
- 116- 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: 24-6.
- 117- Sarveswari KN. Cosmetic camouflage in vitiligo. *Indian J Dermatol* 2010; 55: 211-14.
- 118- Kostovic K, Pasic A. New treatment modalities for vitiligo: focus on topical immunomodulators. *Drugs* 2005; 65: 447-59.
- 119- Lubaki LJ, Ghanem G, Vereecken P, Fouty E, Benammar L, Vadoud-Seyedi J, Dell'Anna ML, Briganti S, Picardo M, Heenen M. Time-kinetic study of repigmentation in vitiligo patients by tacrolimus or pimecrolimus. *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 131-7.
- 120- Esfandiarpour I, Ekhlasi A, Farajzadeh S, Shamsadini S. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 14-8.
- 121- Boone B, Ongenae K, Van Geel N, Vernijns S, De Keyser S, Naeyaert JM. Topical pimecrolimus in the treatment of vitiligo. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 55-61.

- 122- 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: 345-59.
- 123- 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: 269–73.
- 124- Goldinger SM, Dummer R, Schmid P, Burg G, Seifert B, Lächli S. Combination of 308-nm xenon chloride excimer laser and topical calcipotriol in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 504-8.
- 125- Chiavérini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 137-8.
- 126- Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 472-5.
- 127- El-Mofty M, Mostafa WZ, Bosseila M, Youssef R, Esmat S, El Ramly A, Fawzi M, Mahgoub D, Nagui N, Mashaly HM, El-Fangary M, Fathy M. A large scale analytical study on efficacy of different photo(chemo)therapeutic modalities in the treatment of psoriasis, vitiligo and mycosis fungoides. *Dermatol Ther* 2010; 23: 428-34.
- 128- Weichenthal M, Schwarz T. Phototherapy: how does UV work?. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 260-6.
- 129- El-Mofty M, Mostafa W, Youssef R, El-Fangary M, Elramly AZ, Mahgoub D, Fawzy M, Ultraviolet A in vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 214–6.

- 130- Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. Arch Dermatol 1997; 133: 1525-8.
- 131- Parsad D, Kanwar AJ, Kumar B. Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 175-7.
- 132- Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 638–642
- 133- Majid I. Vitiligo Management: An Update. British Journal of Medical Practitioners 2010; 3: 332.
- 134- Taneja A Taneja A. Treatment of vitiligo. J Dermatolog Treat 2002; 13: 19-25.
- 135- Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Farr PM, Ferguson J, Hawk JL, Ibbotson S, McGregor JM, Murphy GM, Thomas SE, Rhodes LE. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British photodermatology group. Br J Dermatol 2000; 142: 22-31.
- 136- Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local khellin and UVA: comparison with systemic PUVA. Clin Exp Dermatol 2004; 29: 180-4.
- 137- Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA. Eur J Dermatol 2001; 11: 225-9.
- 138- Pianigiani E, Andreassi A, Andreassi L. Autografts and cultured epidermis in the treatment of vitiligo. Clin Dermatol 2005; 23: 424-9.

- 139- Rusfianti M, Wirohadidjodjo YW. Dermatological techniques for repigmentation of vitiligo. *Int J Dermatol* 2006; 45: 411-7.
- 140- Falabella R. Surgical approaches for stable vitiligo. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1277-84.
- 141- Fongers A, Wolkerstorfer A, Nieuweboer-Krobotova L, Krawczyk P, Tóth GG, van der Veen JP. Long-term results of 2-mm punch grafting in patients with vitiligo vulgaris and segmental vitiligo: effect of disease activity. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1105-11.
- 142- Alghamdi K, Kumar A. Depigmentation therapies for normal skin in vitiligo universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011.
- 143- Petrova LD. Brainstem Auditory Evoked Potentials. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2009; 49: 317-32.
- 144- Öge AE, Yayla V. Uyandırılmış Potansiyeller. *Nöroloji Ed. Öge AE, Nobel tıp Kitabevleri. İstanbul. 2004; 149-154* DİĞER KİTAPLAR GIBI
- 145- Walsh P, Kane N, Butler S. The clinical role of evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 16-22.
- 146- Nikiforidis GC, Tsambaos DG, Karamitsos DS, Koutsojannis CC, Georgiou SV. Abnormalities of the auditory brainstem response in vitiligo. *Scand Audiol* 1993; 22: 97-100.
- 147- Elsaied MA, Abu Naga YA, Abdo İM. Evaluation of Brain Stem Auditory Evoked Response in Vitiligo Patients. *Panarab Journal* 2008; 19: 91-7.
- 148- Goding CR. Melanocytes: the new Black. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 275-9.

- 149- Ozüer MZ, Sahiner T, Aktan S, Sanli B, Bayramoğlu I. Auditory evoked potentials in vitiligo patients. *Scand Audiol* 1998; 27: 255-8.
- 150- Steel KP, Barkway C. Another role for melanocytes: their importance for normal stria vascularis development in the mammalian inner ear. *Development* 1989; 107: 453-63.
- 151- Aydoğan K, Turan OF, Onart S, Karadogan SK, Tunali S. Audiological abnormalities in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 110-3.
- 152- Creel D, Garber SR, King RA, Witkop CJ Jr. Auditory brainstem anomalies in human albinos. *Science* 1980; 209: 1253-5.
- 153- Biacabe B, Chevallier JM, Avan P, Bonfils P. Functional anatomy of auditory brainstem nuclei: application to the anatomical basis of brainstem auditory evoked potentials. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28: 85-94.
- 154- Tosti A, Bardazzi F, Tosti G, Monti L. Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 230-3.
- 155- Sharma L, Bhawan R, Jain RK. Hypoacusis in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70: 162-4.
- 156- Hong CK, Lee MH, Jeong KH, Cha CI, Yeo SG. Clinical analysis of hearing levels in vitiligo patients. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 50-6.
- 157- Shalaby ME, El-Zarea GA, Nassar AI. Auditory function in vitiligo patients. *Egyptian Dermatology Online Journal*. 2006; 2: 7.
- 158- Zettinig G, Tanew A, Fischer G, Mayr W, Dudczak R, Weissel M. Autoimmune diseases in vitiligo: do anti-nuclear antibodies decrease thyroid volume?. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 347-54.

- 159- Burman KD, McKinley-Grant L. Dermatologic aspects of thyroid disease. Clin Dermatol. 2006; 24: 247–55.
- 160- Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic Endocrine Disorders. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 226–37.
- 161- Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, Kaloumenou E, Chrousos GP. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 220-3.
- 162- Yang Y, Lin X, Fu W, Luo X, Kang K. An approach to the correlation between vitiligo and autoimmune thyroiditis in Chinese children. Clin Exp Dermatol 2010; 35: 706-10.